

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Афоничева Ирина Игоревна

**Место антагонистов кальциевых каналов третьего поколения
в лечении артериальной гипертензии**

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мельник М.В.

Москва - 2020

Содержание

Введение	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. История изучения и вопросы классификации артериальной гипертензии.....	11
1.2. Распространенность артериальной гипертензии	15
1.3. Поражение органов – мишеней при артериальной гипертензии.....	17
1.4. Фармакологические особенности антагонистов кальциевых каналов третьего поколения.....	21
1.5. Эффекты лерканидипина при лечении артериальной гипертензии ...	26
1.6. Контроль уровня артериального давления для профилактики когнитивных нарушений.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Клиническая характеристика пациентов в исследуемой и контрольной группах.....	38
2.2. Методы лабораторного обследования больных.....	43
2.3. Методы инструментального исследования.....	43
2.4. Нейропсихологические тесты.....	46
2.5. Дизайн исследования и методика лечения.....	47
2.6. Статистическая обработка результатов исследования.....	49
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЩЕКИНСКОМ РАЙОНЕ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ...	50
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
4.1. Результаты комплексного исходного обследования: клинического, лабораторного и инструментального	56
4.2. Анализ нейропсихологического тестирования при исходном обследовании пациентов исследуемой и контрольной групп.....	60

4.3. Клиническая характеристика больных исследуемой группы.....	62
4.4. Анализ ассоциированных клинических состояний в исследуемой группе пациентов с артериальной гипертензией.....	66
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	76
5.1. Проводимая терапия пациентов исследуемой группы.....	76
5.2. Динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей в целом в группе исследования на фоне лечения.....	78
5.3. Результаты лечения в подгруппах пациентов с артериальной гипертензией.....	83
5.4. Динамика показателей лабораторных и инструментальных исследований исходно и через 6 месяцев лечения у пациентов с артериальной гипертензией 2-3 степени и ассоциированными клиническими состояниями.....	90
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	134
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным хроническим управляемым заболеванием с точки зрения социальной значимости, и главной причиной инвалидизации в нашей стране. Вопрос выбора антигипертензивной терапии с плеiotропными органопротективными эффектами до настоящего времени остаётся актуальным, несмотря на глубокое всестороннее изучение данного заболевания на протяжении последних десятилетий по всему миру.

Длительная неконтролируемая АГ приводит к грозным осложнениям, таким как инсульт, инфаркт миокарда, терминальная почечная недостаточность, деменция.

Начальными этапами развития данных осложнений являются бессимптомные поражения органов-мишеней с субклиническими проявлениями. К ним относятся: гипертрофия миокарда левого желудочка; повышение пульсового давления (ПД) более 60 мм рт.ст.; снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0,9 мм; утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ); альбуминурия (АУ) и когнитивные нарушения (КН). Органом-мишенью при АГ является головной мозг (ГМ), обследование которого в амбулаторных условиях, как правило, проводится лишь при развернутой клинической картине, обусловленной поражением вещества ГМ с формированием гипертензивной макроангиопатии [107].

Доказано, что у пациентов, длительно страдающих АГ, можно добиться снижения риска сердечно-сосудистой катастрофы с помощью пожизненной адекватно подобранной антигипертензивной терапии. Такую терапию назначают с учетом всех факторов риска, ассоциированных клинических состояний и уже имеющихся поражений органов-мишеней для контроля уровня артериального

давления (АД) на целевых значениях [78]. Целевого уровня АД по данным актуальных международных эпидемиологических исследований удастся достигнуть только у 23,2% российских пациентов, причём у женщин этот показатель выше - 28,9%, чем у мужчин, у которых он составляет всего 16,5% [20, 21, 53].

При выявлении начальных признаков поражения органов-мишеней у больных с АГ, необходимо назначать антигипертензивную терапию с возможностью разносторонней защиты органов-мишеней. Перспективной группой препаратов в решении данной задачи являются антагонисты кальциевых каналов третьего поколения [9, 33, 37, 73].

Цель исследования.

Изучить терапевтическую эффективность и органопротективную активность антагониста кальциевых каналов третьего поколения лерканидипина в лечении больных АГ 2 - 3 степени.

Задачи исследования.

1. Выявить частоту назначения антагониста кальциевых каналов третьего поколения лерканидипина у пациентов с АГ в реальной клинической практике в Щёкинском районе Тульской области и провести оценку приверженности пациентов к антигипертензивной терапии.

2. Оценить гипотензивный эффект антагониста кальциевых каналов третьего поколения лерканидипина по данным дневника самоконтроля АД (СКАД), показателям суточного мониторирования артериального давления (СМАД) при монотерапии и в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприлом (ИАПФ) у пациентов с АГ 2 - 3 степени.

3. Изучить влияние лерканидипина как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом, на ремоделирование миокарда левого желудочка по данным электрокардиографии (ЭКГ) с расчётом Корнельского индекса и Корнельского

произведения, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением толщины задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), а также с расчётом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациентов с АГ 2 - 3 степени.

4. Оценить ангиопротекторную активность лерканидипина как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом: возможность улучшать состояние сосудистой стенки по показателям пульсового давления, лодыжечно-плечевого индекса, толщине комплекса интим-медиа, а также влиять на дисфункцию эндотелия по оценке микроальбуминурии у пациентов с АГ 2 - 3 степени.

5. Провести оценку влияния лерканидипина как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом, на функцию почек по динамике показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с АГ 2 - 3 степени.

6. Изучить влияние терапии лерканидипином на когнитивные функции (КФ) у больных с АГ 2 - 3 степени, как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом, с использованием нейропсихологического тестирования: краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mentalStateExamination- MMSE), и Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA).

7. Провести анализ динамики биохимических показателей на фоне терапии лерканидипином у пациентов с АГ 2 - 3 степени, как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом.

Основной рабочей гипотезой диссертационной работы является положение о том, что антигипертензивная терапия антагонистом кальциевых каналов третьего поколения лерканидипином обладает плеiotропной органопротективной активностью, что расширяет возможности его применения у больных АГ с сочетанной патологией, позволяет добиться длительного антигипертензивного эффекта в течение суток, уменьшить проявления когнитивного дефицита и, тем самым, улучшить качество жизни пациентов, страдающих АГ. Ранняя

диагностика поражения органов-мишеней, включая ГМ, поможет снизить вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф и риск развития КН и деменции.

Научная новизна.

Впервые проведено комплексное лабораторно-инструментальное исследование, направленное на оценку плеiotропной органопротективной способности антагониста кальциевых каналов третьего поколения лерканидипина у пациентов с АГ 2 - 3 степени, как в монотерапии, так в комбинации с ИАПФ.

Впервые изучена способность лерканидипина корректировать эндотелиальную дисфункцию, как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ, доказана способность улучшать состояние сосудистой стенки у пациентов с АГ 2 - 3 степени.

Доказана нефропротективная эффективность лерканидипина, возможность антагониста кальциевых каналов третьего поколения улучшать фильтрационную способность почек, в том числе, у пациентов с наличием хронической болезни почек (ХБП), как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ.

Впервые выявлена возможность лерканидипина оказывать нейропротекторное действие, уменьшать проявление когнитивных дисфункций, приводя к редукции КН у пациентов с АГ 2 - 3 степени, как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ.

Практическая значимость.

В ходе ретроспективного анализа амбулаторных карт и историй болезней пациентов выявлена низкая частота назначения лерканидипина в Щёкинском районе Тульской области при лечении больных с АГ в амбулаторном и стационарном звене оказания медицинской помощи в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов. Назначение лерканидипина больным с АГ 2-3 степени, как в монотерпии, так и в комбинации с ИАПФ позволяет

увеличить эффективность гипотензивной терапии, в том числе при наличии ассоциированных клинических состояний. Комплексная органопротективная способность лерканидипина расширяет возможности использования препарата у больных с ХБП, эндотелиальной дисфункцией, когнитивными нарушениями. Продемонстрированы улучшения фильтрационной способности почек на фоне монотерапии лерканидипином и в комбинации с ИАПФ у пациентов с АГ 2 степени, в том числе страдающих ХБП. Показано, что АГ 2 - 3 степени характеризуется высокой частотой встречаемости КН умеренной и тяжелой степеней тяжести, одновременно ассоциированных со структурными поражениями ГМ (лакунарные кистозно-глиозные нарушения, дистрофические изменения коры ГМ, церебральная и cerebellarная атрофия, наличие зон лейкоареоза) по данным компьютерной томографии (КТ) ГМ. По данным корреляционного анализа получены данные о том, что показатель ТИМ, является фактором риска развития КН у пациентов с АГ. Сформулированы практические рекомендации по долгосрочному применению лерканидипина у пациентов с АГ 2 - 3 степени.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в клиническую практику ГУЗ «Щёкинская районная больница», а также используются на кафедре медико-социальной экспертизы неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в учебном процессе, в том числе - в программах дополнительного профессионального образования.

Положения, выносимые в защиту.

1. Антигипертензивная терапия антагонистом кальциевых каналов третьего поколения лерканидипином как в монотерапии, так в комбинации с ИАПФ является высокоэффективной.

2. Терапия лерканидипином у пациентов с АГ 2 - 3 степени обладает ангиопротекторной активностью, с возможностью коррекции состояния сосудистой стенки (эндотелиальной дисфункции, снижения сосудистой жесткости стенки артериального сосуда), как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ.

3. Терапия лерканидипином у пациентов с АГ 2 - 3 степени обладает нефропротекторной активностью, приводит к улучшению фильтрационной способности почек, снижает концентрацию креатинина, повышает СКФ, в том числе и у пациентов с наличием ХБП, как при монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ.

4. Антигипертензивная терапия лерканидипином, как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ оказывает церебропротекторный эффект, приводит к редукции КН у пациентов с АГ 2 - 3 степени.

Личный вклад автора в диссертационное исследование является определяющим и основывается на непосредственном участии на всех этапах написания диссертационной работы от постановки задач до обсуждения результатов и внедрения их в научно-практическую деятельность. Автором лично проанализированы литературные источники, осуществлен сбор материалов, проведены нейропсихологические тестирования пациентов, исследования ЭхоКГ, СМАД, определение ЛПИ и ТИМ, АУ. Проведен тщательный анализ полученных результатов с выполнением статистической обработки полученных данных с использованием компьютерного анализа и соблюдением принципов медицинской статистики.

Апробация работы и публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 работы, две из них в научных медицинских журналах, рецензируемых ВАК Российской Федерации, и две работы в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа изложена на 136 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, ретроспективного анализа фармакотерапии пациентов с АГ 2-3 степени в Щёкинском районе Тульской области, собственных результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 32 рисунками и 19 таблицами. Библиографический указатель включает 89 отечественных и 75 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История изучения и вопросы классификации артериальной гипертензии

В различных источниках медицинской литературы используется два термина «артериальная гипертензия» или «артериальная гипертония», не имеющие между собой никакой семантической разницы. Оба слова произошли от греческого «hyper» - обозначающего «над» или «сверх» и двух приставок из разных языков, но со схожим смыслом – «напряжение»: «tensio» - из латинского языка, и «tonos» - из греческого. Таким образом, как «гипертензия», так и «гипертония» обозначают сверхнапряжение, и термины подразумевают синдром повышения уровня АД при симптоматической АГ и гипертонической болезни (ГБ) [33].

Исторически сложилось так, что в России пользуются термином ГБ, подразумевая под ним перманентно протекающее заболевание сердечно-сосудистой системы, проявлением которого является АГ без связи с патологическим процессом, при котором возможно симптоматическое повышение уровня АД [14].

Так как ГБ является неоднородным заболеванием, с различающимися на первоначальных этапах механизмами формирования, в научной литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» часто используется понятие «эссенциальная артериальная гипертензия» [87].

История изучения заболевания АГ претерпела несколько этапов. Первое упоминание о АГ было в XVIII веке. Через столетие (в XIX веке) Карл Людвиг изобрел манометр, основанный на использовании давления ртути для регистрации

АД. Впоследствии Гольдблат определяет хроническую АГ на собаке, термин же «эссенциальная гипертензия» был предложен в 1911 году Франком [88].

Особое влияние на развитие представления о ГБ оказало открытие ренин-ангиотензиновой системы немецкими учеными R. Tigerstedt и P.G. Bergman в 1898 году [156]. В Санкт Петербурге в 1905 году Коротковым И.С. была предложена методика измерения АД с помощью аускультации с использованием аппарата Рива Роччи [61].

Ланг Г.Ф. в 1922 году разработал нейрогенную теорию АГ и определил первичное и вторичное развитие заболевания. Он же предложил термин "гипертоническая болезнь" [6].

В 1975 году Постновым Ю.В. была разработана теория формирования АГ за счет мембранных потенциалов. В последнее время большое внимание уделяют генетическим факторам развития, повышенного АД [7].

Уже в 2000 году данной теорией Постнов Ю.В. истолковал активацию симпатической нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, изменение функции инсулярного аппарата, и демонстрирует, что АГ - есть не что иное, как качество индивидуального организма, имеющее особенности клеточного метаболизма, который может носить наследственный характер [63].

Параллельно формировалось представление о существовании генетических предпосылок к развитию ГБ. Сопоставляя значения полигенного наследственного фактора и внешней среды для формирования эссенциальной гипертензии, Pickering G. указывал, что воздействие внешнего окружения и внешней среды в условиях современной цивилизации проявляет эту особенность генотипа у лиц, предрасположенных к эссенциальной гипертензии [56].

В настоящее время изучение причин и механизмов формирования АГ продолжается, на сегодняшний момент известно, что АГ является многоуровневым заболеванием, основными звеньями патогенеза которого являются дисбаланс прессорных и депрессорных механизмов, однако множество факторов формирования заболевания до сих пор остаются без

должного внимания (например, нарушение реологических свойств крови и нарушение состояния тромбоцитов), что подтверждает необходимость дальнейшего изучения механизмов развития АГ [2, 6, 81].

До 60-х годов понятия, повышенного АД не существовало, и оно расценивалось как нормальное явление для людей пожилого возраста. В дальнейшем история развития была связана с доминированием эпидемиологических исследований, в которых все больше и больше уточнялась опасность повышения АД даже на незначительные цифры и необходимость его снижения. Начали появляться количественные критерии диагностики, причём с каждым пересмотром данные уточнялись [8].

Первые критерии датируются 1962 годом, и позже подтверждены уже в 1978 году:

- нормальное АД считалось менее 140/90 мм рт. ст.;
- пограничная АГ соответствовала 141–159/91–94 мм рт. ст.;
- АГ – более 160/95 мм рт. ст.

С течением времени накапливались данные о высоком риске развития эпизодов сосудистых осложнений у пациентов при наличии «пограничной АГ». Таким образом, в пересмотре 1985 года пороговые значения снизились до 140/90 мм рт. ст. При этом в России появление пороговых значений в рекомендациях ВНОК состоялось лишь в 2001 году. Хотя сотрудники клиники и ученики Ланга Г.Ф. уже во время Великой Отечественной войны АД считали повышенным, начиная от 140/90 мм рт. ст. [8, 22, 78, 79].

После длительных и частых пересмотров классификаций мировое сообщество пришло к приблизительно одной классификации: JNC-VI (1997), ВОЗ (1999) и экспертов ВНОК (2001), главным и существенным шагом в обозначенных классификациях было то, что основное направление было акцентировано на стратификации риска [20, 21, 53].

В 2003 г. вышли более свежие рекомендации JNC-VII, Европейского общества по изучению АГ с Европейским кардиологическим обществом, и

данные международного общества АГ ВОЗ (МОАГ) по лечению АГ. Данные рекомендации JNC-VII предлагали к использованию двухуровневую классификацию АГ, объединяя вторую и третью степени АГ, так как тактика лечения в обоих случаях принципиально не отличается. Такое решение в основном было принято из соображений упрощения классификации для применения практическими врачами. Однако, и европейские, и международные рекомендации сохраняли деление АГ на 3 степени тяжести, что подразумевает и соответствующую стратификацию риска. Более того, в рекомендациях Европейского общества кардиологов были уточнены возможные риски, в связи, с чем введена дополнительная градация больных с нормальным и «высоким нормальным АД». Это разделение обусловлено тем, что при наличии органических поражений и ассоциированных состояний, пациенты с «высоким нормальным АД» имеют средний или даже высокий риск осложнений и, несомненно, нуждаются в лечении [8].

С 2013 года использовались Европейские рекомендации по АГ (ESH), где определенное внимание уделяется измерению офисного, домашнего уровня АД в дополнении к СМАД, и их роли в диагностике и лечении АГ. Также более четко обозначались целевые значения офисного уровня АД менее или равное 140/90 мм рт.ст., домашнего уровня - АД 135/85 мм рт.ст. с поправкой на некоторые группы пациентов. Так у пожилых пациентов старше 80 лет с исходным уровнем САД, равном или более 160 мм рт.ст., рекомендовалось снижение САД до 140-150 мм рт.ст. Целевым уровнем ДАД считалось значение менее 90 мм рт.ст., кроме больных с сахарным диабетом (СД), для которых было рекомендовано целевое значение менее 85 мм рт.ст. [108, 115, 155].

В настоящее время изданы рекомендации ESH/ESC по лечению АГ от 2018 года, где представлена классификация и целевые значения уровня АД. Так оптимальное значение САД/ДАД является менее 120/80 мм рт.ст., нормальное САД определяется в пределах 120-129 мм рт.ст., а ДАД 80-84 мм рт.ст. Значение высокого нормального САД составляет 130-139 мм рт.ст., а величины ДАД - 85-

89 мм рт.ст., соответственно. АД, соответствующее АГ 1 степени - является 140-159/90-99 мм рт.ст., АГ 2 степени - 160-179/100-109 мм рт.ст., а АГ 3 степени более или равно 180/110 мм рт.ст. соответственно. При изолированной систолической АГ - САД составляет более или равно 140 мм рт.ст., а уровень ДАД - менее 90 мм рт.ст. [108, 115, 155].

Были выделены целевые значения САД для пациентов с наличием ассоциированных клинических состояний, так при наличии у пациента СД целевое значение САД определяется уровнем ниже 130 мм рт.ст., при ХБП - 130-140 мм рт.ст., при ИБС - ниже 130 мм рт.ст., при перенесенном ранее ОНМК или ТИА - 120-130 мм рт.ст., соответственно. У пациентов старше 65 лет целевое значение САД составляет 130-139 мм рт.ст. Целевые значения офисного и домашнего уровня АД сохраняются в соответствии с классификацией ESH от 2013 года. Целевой уровень ДАД для всех групп пациентов независимо от наличия коморбидной патологии рекомендован ниже 80 мм рт.ст. [108, 115, 155].

Таким образом, несмотря на длительный стаж изучения этиопатогенеза АГ и разработки новейших классификаций, в 90% случаев причину развития АГ установить не представляется возможным, что в некоторой степени затрудняет подбор необходимой антигипертензивной терапии и расширяет горизонт дальнейшего изучения всемирной пандемии.

1.2. Распространенность артериальной гипертензии

АГ - это одно из самых частых хронических управляемых заболеваний, являющееся самым распространенным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности в большинстве развитых стран земного шара. АГ расценивается экспертами ВОЗ в качестве масштабной неинфекционной пандемии. В 2008 году международное общество по АГ

предоставило прогностические результаты, повествующие о том, что АГ станет главной причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире к 2025 году [124].

В Российской Федерации изучение контроля уровня АД и эпидемиологии АГ демонстрируют её высочайшую распространенность, составляющую более 42 млн. человек (40,8%), тогда как принимают антигипертензивные препараты лишь 69,5% человек, а удерживают уровень АД на целевом значении – всего 23,2% пациентов [78, 79]. Ежегодно умирают от АГ 5 465 000 людей [20]. В США 77,9 млн. человек имеют АГ (в возрасте старше 20 лет), т.е. каждый третий взрослый человек страдает этим заболеванием [128]. При этом к 2030 году прогнозируется ещё большее увеличение числа пациентов с АГ, которое составит порядка 8,4%, то есть 41,1% всего взрослого населения США, согласно данным American Heart Association (АНА).

Согласно статистическим данным России из 10 человек взрослого населения, АГ диагностируется у 4-х [48, 49]. За последние 10 лет после принятия программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (Постановление Правительства РФ от 17 июля 2001 г. N 540) количество пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, выросло на 17,3%, а число больных с целевыми значениями уровня АД - на 22,4% [82, 83, 84]. Показатели пациентов, достигших целевого уровня АД, в России остаются по-прежнему низкими, особенно в сравнении с показателями пациентов в США - 50,1% [116]. По данным исследования NHANES уровень смертности за 20 лет возрос с 8,8% до 20,7% [68].

Согласно результатам многоцентрового исследования Эпидемиология Сердечно-сосудистых Заболеваний в регионах РФ «ЭССЕ-РФ» в России 48% мужчин и 40% женщин имеют АГ [68]. Исследование «ЭССЕ-РФ» показало неутешительные результаты: свое АД адекватно контролировали всего 1/3 женщин и 14,4% мужчин. При этом в больших городах контроль АД был лучше, чем в сельской местности. В Рязанской области среди трудоспособного населения

АД менее 140/90 мм рт. ст. было у 49,7% в городе и 39,4% на селе. Такой показатель эффективности лечения является средним в мире.

Показателем эффективности антигипертензивной терапии является достижение и удержание уровня АД на целевых значениях. Самыми часто используемыми препаратами для контроля уровня АД являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (93,8%), второе место по частоте применения разделяют β -адреноблокаторы и диуретики (73,1 и 73,2%), третье – антагонисты кальциевых каналов и антагонисты рецепторов ангиотензина II (67,3 и 62,1%) [41].

По данным актуальных исследований в 2010 году АГ стала причиной 63119 смертей, что составило 18,8% от общей смертности [128]. Farley Т.А. и его соавторы, считают, что повышение числа лечащихся пациентов всего на 10% и адекватность их антигипертензивной терапии, способно предупредить более 14 тысяч смертей [109]. При этом около 10 млн. смертей в 2015 году были ассоциированы именно с АГ, тогда как с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 4,9 млн, а с инсультом- 3,5 млн. [78, 79].

Масштабы распространения и прогрессирования АГ переводят данное заболевание на лидирующие позиции в причинах смертности российского населения, оставляя одновременно множество открытых вопросов, как в вопросах патогенеза, так и в вопросах терапии АГ.

1.3. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии.

Результатом каскада патофизиологических механизмов возникновения и развития АГ, безусловно, является формирование поражений органов-мишеней.

1. Поражение сосудов развивается на фоне стремительной пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и эластических волокон, что приводит к

увеличению ригидности и жесткости сосудистой стенки, накоплению сосудистого матрикса, а в конечном итоге, к увеличению ТИМ, уменьшению просвета сосуда, а, следовательно, к формированию сосудистого ремоделирования [46]. В данном процессе активное участие принимают РААС, сосудистый эндотелий, САС. При вовлечении в патологический процесс микроциркуляторного русла происходит увеличение ОПСС [135]. Важным показателем сосудистой ригидности является ПД и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), которая пропорциональна отношению толщины стенки сосуда к его радиусу. Чем ригиднее и толще сосудистая стенка, и чем меньше радиус сосуда, тем выше СРПВ. При повышении жесткости сосудов повышается САД, ПД и ОПСС, тем самым, еще более усугубляя патологическое ремоделирование сосудов [15].

2. Гипертрофия миокарда левого желудочка развивается в результате повышенной гемодинамической нагрузки и является патологическим адаптационным увеличением массы миокарда, сопровождающимся на клеточном уровне гипотрофией миоцитов в сочетании с коллагенозом и фиброзом [57]. Утолщение стенки левого желудочка на 1 мм увеличивает риск смертельных осложнений в 7 раз [46].

Негемодинамические факторы развития гипертрофии миокарда левого желудочка опосредованы, с одной стороны, через эффекты катехоламинов и альдостерона, усиливающих фиброз кардиомиоцитов, и, с другой – через действие на АТ II - посредством стимуляции АТ1-рецепторов. Концентрация АТ II прямо пропорциональна выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка: чем она выше, тем более усиленно протекают процессы оксидативного стресса, вазоконстрикции, выработки факторов роста, стимулирующие пролиферацию кардиомиоцитов с развитием ремоделирования миокарда [21]. Конечной точкой такого ремоделирования является развитие ишемии и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

3. Главным патофизиологическим звеном формирования нефроангиосклероза, то есть поражения почек, как органа-мишени, является

синтез АТ II с развитием вазоконстрикции эфферентных артериол, внутриклубочковой гипертензии и, как следствие, гиперфльтрации и повышенной проницаемости белка [41]. При длительном стаже высокого гидростатического давления в клубочковом аппарате почек развиваются морфофункциональные изменения: поражение эндотелия, увеличение мезангиального матрикса, выработка цитокинов и медиаторов воспаления с последующим развитием нефросклероза [89]. Маркером раннего поражения клубочкового аппарата почек является АУ [64, 65, 66] которая, в тоже время, является фактором, отражающим дисфункцию эндотелия и системного поражения сердечно-сосудистой системы [1]. АУ оказывает токсический эффект с развитием локального воспаления и опосредованной местной выработкой АТ II, что еще более усиливает вазоконстрикцию выносящих артерий и вызывает дальнейшее увеличение фильтрации белка.

4. Показатель церебрального кровотока прямо пропорционален перфузионному давлению, которое, в свою очередь, представляет собой разницу между средними АД и внутричерепным давлением. Серьезная вариабельность и лабильность АД, высокое ПД, повторяющиеся гипертонические кризы – все эти факторы риска являются основными для развития сложных многокомпонентных нарушений в сосудах головного мозга (ГМ). Наиболее подвержены деструкции интракраниальные сосуды, а также сосуды микроциркуляторного русла. Сам процесс характеризуется геморрагическим и плазмодитарным пропитыванием стенки сосуда, с последующим развитием липогиалиноза и гибелью миоцитов. Формирование атеросклеротического поражения интракраниальных артерий и артериол приводит к изменению реактивности сосудистой стенки и, как следствие - стенозам, разрывам, потере тонуса и даже образованию перегибов. Изменения в крупных экстракраниальных артериях обычно характеризуются структурными нарушениями в виде локальных или циркулярных утолщений интимы сосудистой стенки мышечно-эластического характера, а также формированием склероза интимы и меди и с разрушением, фрагментацией и образованием кальцинатов.

Таким образом, нарушение целостности элементов эластического каркаса магистральных артерий брахиоцефальной системы предрасполагает к образованию макроангиопатии: патологических извитостей, кинкингов и перегибов, которые в связи с изменением линейной скорости кровотока, в итоге снижают перфузионное давление. Перечисленные патоморфологические процессы обуславливают поражение глубинных отделов ГМ и проявляются разрежением перивентрикулярного белого вещества (лейкоареоз) и базальных ганглиев, что клинически сопряжено с развитием лакунарных состояний, КН, деменции и, в совокупности, могут приводить к самому грозному смертельному осложнению – ишемическому или геморрагическому инсульту [17, 27, 28, 112, 113].

На микроциркуляцию в сосудах сетчатки глаза так же оказывает влияние повышение уровня АД. На первом этапе возникает вазоспазм с повышением тонуса артериол, постоянно высокие цифры АД в дальнейшем приводят к утолщению ТИМ, дегенерации гиалина и развитию склеродегенеративных изменений на глазном дне с последующим развитием микроаневризм, геморрагий, отека диска зрительного нерва. С течением времени совокупность этих изменений приводит к снижению остроты зрения и риску его полной потери [26].

С учетом того, что при АГ в патологический процесс нередко вовлекаются жизненно важные органы и системы, первостепенной задачей при ведении таких пациентов является детальное обследование с целью раннего выявления бессимптомного поражения органов-мишеней и правильного подбора антигипертензивной терапии.

1.4. Фармакологические особенности антагонистов кальциевых каналов третьего поколения

Антагонисты кальциевых каналов — это огромная и неоднородная по химической структуре и точкам приложения группа лекарственных средств, объединенных единым механизмом действия — конкурентным антагонизмом в отношении потенциалзависимых кальциевых каналов, находящихся в клеточных мембранах. Данная группа препаратов применяется в медицинской практике более 40 лет. Их широкому использованию способствовала как фармакокинетика, так и плеiotропная эффективность. Антагонисты кальциевых каналов обладают вазодилатирующим и антиишемическим действием, хорошо переносятся пациентами с минимальными вариантами развития побочных действий, что неоднократно демонстрировалось в ходе многочисленных исследований по всему миру [8].

Главным звеном в функционировании сердечно-сосудистой системы на клеточном уровне являются ионы кальция, которые играют ключевую роль в скорости проведения нервного возбуждения и поддержании длительности потенциала действия, регуляции возбуждения пейсмекерных клеток, а также в стимуляции сократительной функции миоцитов. Внутриклеточный обмен кальция контролируется различными органеллами: сарколеммой, саркоплазматическим ретикулумом и митохондриями, что суммарно определяет хронотропный и инотропный эффекты сократительной способности миокарда, тонического состояния сосудистой стенки. Кинетика кальция в клетках регулируется функционированием высокоселективных медленных кальциевых каналов L-типа, представленных белковыми «порами» на поверхности клеточных мембран кардиомиоцитов, миофибрилл сердечной мышцы и миоцитов кровеносных сосудов (на уровне артериол). Регуляцию тока ионов кальция контролирует адреналин (увеличивает) и ацетилхолин (уменьшает, закрывая

каналы). Переизбыток кальция, нарушение его выведения из клеточной среды приводит к нарушению функционирования клетки - сокращению и проведению потенциалов действия, тем самым вызывая подъем уровня АД. Антагонисты кальциевых каналов обратимо блокируют потенциал-зависимые медленные кальциевые каналы цитоплазматической мембраны, в результате чего снижается внутриклеточная концентрация, и высвобождаются депонированные ионы кальция из саркоплазматического ретикулума. Этот процесс блокирует ток ионов кальция в миофибриллах, вызывая их расслабление. Данный механизм лежит в основе антигипертензивного эффекта антагонистов кальциевых каналов: вследствие снижения трансмембранного тока ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток развивается периферическая вазодилатация (за счет снижения ОПСС), что и приводит к снижению системного артериального давления.[129]

В зависимости от особенностей фармакокинетики и фармакодинамики предложена классификация антагонистов кальциевых каналов по поколениям [49].

Первое поколение – нифедипин, дилтиазем, верапамил. Обладают (преимущественно дилтиазем и верапамил) отрицательным инотропным и хронотропным эффектами, способностью замедлять АВ-проведение, имеют низкую ангиоселективность, периферические вазодилататоры с ретроградной активацией симпатической нервной системы;

Второе поколение – никардипин, нимодипин, нифедипин-GITS, верапамил-SR, дилтиазем-SR. Препараты модифицированного высвобождения имеют более высокую вазоселективность, оказывают ретардное действие за счет длительного периода полувыведения, однако обладают низкой биодоступностью, нестабильной концентрацией в «междозовом» интервале, и непредсказуемостью терапевтического эффекта

Третье поколение - амлодипин с длительным плазменным периодом полужизни и лерканидипин с длительным тканевым/мембранным периодом

полужизни. Препараты данного поколения в значительной мере превосходят препараты-прототипы, так как обладают высокой тканевой селективностью, высокой биодоступностью, длительным предсказуемым стабильным эффектом.

Однако препараты данного поколения также различаются между собой по физико-химическим параметрам. Амлодипин имеет 35-52 часовой период полувыведения, способен медленно проникать через липидный бислой мембран гладкомышечных клеток в стенках артерий и артериол, связываясь с L-типом кальциевых каналов, оказывает длительный гипотензивный эффект. В свою очередь, лерканидипин, синтезированный в 90-х годах, обладает основной отличительной особенностью от амлодипина - кроме медленного проникновения в клеточные мембраны, препарат способен создавать так называемое «депо» в глубоких слоях липидных мембран. Последующее медленное высвобождение препарата из глубоких слоёв мембран обеспечивает, тем самым, сверхдлительный антигипертензивный эффект от 24 до 36 часов, несмотря на короткий период полужизни в плазме крови от 2 до 5 часов [65, 66, 72]. Наличие в структуре препарата протоновой аминной группы обеспечивает легкий контакт на молекулярном уровне со структурами стенки сосудов. Наличие изомеров R- и S-энантиомеров определяет высокую тканевую селективность лерканидипина к гладкомышечным клеткам и выраженный гипотензивный эффект в сравнении с амлодипином и лацидипином, у которых нет подобных изомеров [50, 85, 86]. Лерканидипин - вазоселективный препарат, поэтому в терапевтических дозах не оказывает отрицательного инотропного эффекта. В исследованиях на изолированных сосудах и тканях сердца кролика *in vitro* показано, что индекс вазоселективности лерканидипина составляет 730:1, тогда как время других антагонистов кальция намного меньше и их индексы вазоселективности составляют: 193:1 у лацидипина, 95:1 у амлодипина, 6:1 у фелодипина и 3:1 у нитрендипина, соответственно [87].

Благодаря наличию протонной аминной группы в своей структуре, препарат обладает выраженной липофильностью, определяющей его способность

эффективно связываться с рецепторами сосудистой стенки, специфически проникать в ткани, как эфферентных, так и афферентных артериол почечного клубочка. Последнее в значительной степени отличает его от других представителей антагонистов кальциевых каналов, которые способны к дилатации лишь афферентных артериол почечного клубочка, поскольку избирательная вазодилатация может приводить к повышению внутриклубочкового давления, развитию нефроангиосклероза и альбуминурии [10, 49, 142, 159]. Период полувыведения лерканидипина составляет от 8 до 10 часов. При пероральном применении препарата наблюдается нелинейная кинетика - его концентрация в плазме крови не прямо пропорциональна принятой дозе. После приема 10; 20 и 40 мг лерканидипина максимальные концентрации в плазме крови имели соотношение - 1:3:8, а площадь под фармакокинетической кривой 1:4:18, соответственно. Это указывает на постепенное насыщение метаболизма при первом прохождении. Можно сделать вывод, что биодоступность увеличивается с повышением дозы препарата [9]. Метаболизм лерканидипина до неактивных веществ происходит при участии цитохромной системы P4503A4, при этом в последствии около половины неактивных метаболитов выводится с мочой, а половина принятой дозы - непосредственно кишечником [9]. Описанные пути элиминации расширяют возможности применения препарата у пациентов с нарушением функции почек и печени, в том числе, и у пожилых пациентов.

Лерканидипин обладает улучшенным профилем переносимости, в отличие от верапамила и дилтиазема, не оказывает кардиопрессорного эффекта и не вызывает рефлекторной тахикардии в сравнении с фелодипином и амлодипином. Доказательством тому служит рандомизированное исследование COHORT, оценившее переносимость у лиц старше 60 лет лерканидипина (в дозе от 10 до 20 мг/сут), лацидипина и амлодипина. В работе было проведено сопоставление гипотензивного эффекта через 6 месяцев наблюдения, при этом в группе амлодипина периферические отеки развивались на 19% чаще по сравнению с

группой лерканидипина, и это в 8,5%, в конечном итоге, вело к отмене препарата [164].

В исследовании Borghi С. и соавторов также была продемонстрирована хорошая переносимость лерканидипина [27]. Перевод больных, получавших такие антагонисты кальциевых каналов как амлодипин, нифедипин GITS и фелодипин, на терапию лерканидипином в дозе 10–20 мг/сутки, приводил к статистически значимому снижению частоты отеков голеней, головных болей и приливов через четыре недели проводимого лечения. При возврате к исходной терапии - возобновлялись побочные реакции, выявляемые ранее [3, 95].

В многоцентровом шестинедельном исследовании Marx А. и соавторов, включавшем 32 345 больных с мягкой и умеренной АГ с сопутствующими ИБС, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью и дислипидемией была отмечена хорошая переносимость лерканидипина в суточной дозе 10 мг. Кроме того, в данной работе была отмечена крайне низкая частота побочных эффектов, таких как покраснение лица – 0,3%, периферические отеки – 0,14%, сердцебиение – 0,06%, соответственно [129].

Таким образом, третье поколение антагонистов кальциевых каналов претерпело значительные изменения в сравнении с препаратами-прототипами и лишено отрицательных эффектов (феномена «рикошета», непредсказуемости терапевтического эффекта). Препараты этого класса антигипертензивных средств оказывают сверхдлительный эффект, обладают улучшенным фармакокинетическим профилем, что переводит их на лидирующие позиции в лечении пациентов, страдающих АГ. Ярким представителем третьего поколения антагонистов кальциевых каналов является лерканидипин. Сверхдлительное антигипертензивное действие обеспечивается его высокой липофильностью, вазоселективностью и накопительным эффектом в гладкомышечных клетках артерий и артериол, а также медленным высвобождением из клеточных мембран. Главный механизм действия препарата направлен на снижение общего сосудистого

сопротивления, и, в том числе, на уровне афферентных и эфферентных артериол почечного клубочка. Лерканидипин обладает лучшим профилем переносимости и незначительным отрицательным инотропным действием, редкой частотой развития периферических отеков в сравнении с другими представителями антагонистов кальциевых каналов третьего поколения.

1.5. Эффекты лерканидипина при лечении артериальной гипертензии

В Мельбурне в 2008 году были доложены результаты ретроспективного исследования страховых компаний, анализирующие общую выживаемость пациентов, страдающих АГ, на фоне приема амлодипина, фелодипина, нифедипина, лерканидипина - антагонистов кальциевых каналов. Период наблюдения составил 4 года. У больных, принимавших лерканидипин, смертность была значительно ниже относительно тех, кто принимал другие антагонисты кальциевых каналов. В тоже время пациенты, принимавшие лерканидипин, продемонстрировали большую приверженность к лечению [40].

У больных с мягкой и умеренной АГ, принимавших препарат в течение 3 недель, была выявлена высокая антигипертензивная эффективность лерканидипина. При этом САД статистически значимо снижалось на 10 мм рт. ст. на фоне приема лерканидипина в суточной дозе 5 мг, и на 15 мм рт.ст. – при дозе 10 мг. ДАД снижалось на 8 и 10 мм рт.ст., соответственно. Снижение средних ночных показателей САД и ДАД было значимым при суточной дозировке равной 10 мг (на 6 и 5 мм рт. ст., соответственно) [128].

В сравнительном клиническом исследовании LEAD (The Lercandipine in ADults Study 2003), которое также было двойным слепым контролируемым, проводили анализ результатов лечения 250 больных с АГ I–II степени и определяли влияние на уровень АД и ЧСС терапии лерканидипином (10 мг/сут),

нифедипином GITS (30 мг/сут) и фелодипином (10 мг/сут). Спустя 4 недели у пациентов, не отвечавших на лечение, дозу препаратов удваивали. Общий период наблюдения равнялся 8 неделям. По истечению данного срока наблюдения было выявлено, что антигипертензивный эффект всех трех препаратов был сопоставим. Однако на фоне приема лерканидипина число побочных эффектов, таких как периферические отеки и повышение ЧСС, было значимо ниже, чем при приеме фелодипина и нифедипина GITS, что наблюдалось даже при использовании лерканидипина в дозе 40 мг в сутки [109].

Также заслуживает внимания исследование ELYPSE, в котором у 9059 пациентов с АГ I–II степени в течение трёх месяцев изучалась антигипертензивная эффективность лерканидипина в дозировках по 10 мг в сутки. Средний возраст больных составил 63 ± 11 года. У 14% больных на прием других антагонистов кальциевых каналов ранее отмечались нежелательные эффекты. Снижение САД на $13,5 \pm 11,5$ мм рт.ст. и ДАД на $9,4 \pm 7,7$ мм рт.ст. отмечалось уже через месяц от начала терапии ($p < 0,001$). К концу исследования было зарегистрировано накопление антигипертензивного эффекта и статистически значимое снижение ЧСС по сравнению с исходными показателями ($p < 0,01$). Это было важно, поскольку общеизвестно, что увеличение ЧСС сопряжено с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Лишь у 6,5% пациентов были выявлены побочные эффекты такие как - головные боли (2,9%), периферические отеки (1,2%), сердцебиения (0,6%) и в связи с этим отмена препарата понадобилась лишь у 1% пациентов [76]. Авторы также отмечают, что лерканидипин эффективно снижал АД у пациентов с СД, ожирением, гиперхолестеринемией, а также в группе курильщиков [70].

В исследовании CONHORT приняло участие 828 больных пожилого возраста старше 60 лет с мягкой и умеренной АГ. В исследовании оценивались эффективность и переносимость длительного приёма амлодипина, лерканидипина и лацидипина. Все три препарата антагонистов кальциевых каналов продемонстрировали сопоставимый антигипертензивный эффект, выражающийся

в снижении САД/ДАД через 4 недели на 20 - 10 мм рт.ст. и на 30 - 14 мм рт.ст. - через 6 месяцев терапии, соответственно. Лацидипин и лерканидипин показали статистически значимо низкую частоту развития отеков нижних конечностей, однако распространённость других побочных эффектов в группах не различалась [103].

Аналогичные выводы в группе пожилых больных старше 65 лет с АГ были сделаны в исследовании ELLE (the ELderly and LERcandipine study). В работе сравнивалось влияние приема лерканидипина 5 мг/сут, нифедипина GITS 30 мг/сут и лацидипина 2 мг/сут на уровень АД и ЧСС в течение 24 недель наблюдения. У больных отмечалось сопоставимое снижение ДАД в среднем на 18,3 и 17,7 мм рт.ст., соответственно, при приеме лерканидипина и нифедипина GITS, а также меньшее снижение ДАД в среднем на 16,6 мм рт.ст. у больных, принимавших лацидипин [102].

Дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов длительного действия способны проявлять нефропротективные свойства, наряду с хорошим гипотензивным эффектом и низкой частотой побочных реакций. Такой эффект наиболее выражен у блокатора кальциевых каналов третьего поколения лерканидипина. Высокую липофильность препарата обуславливает наличие в химической структуре препарата аминной группы. Это делает лерканидипин высоковазоселективным препаратом с устойчивой вазодилатацией. Причем последний эффект распространяется как на афферентные, так и на эфферентные артериолы почечного клубочка, что эффективно способствует снижению внутриклубочкового давления, обеспечивая при этом нефропротективный эффект [126].

Исследование ZAFRA включало 175 пациентов с АГ и сочетанной хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 70 мл/мин). В работе были получены интересные результаты лечения. У этой группы пациентов, несмотря на совместный прием ИАПФ и антагонистов рецепторов АТ 1 типа (АРА), не удавалось достигнуть целевого значения АД 130/85 мм рт.ст. Однако

после добавления к терапии лерканилипина в дозе 10 мг/ сутки было отмечено снижение АД через 6 месяцев у 89,1% пациентов. В 58,1 % случаев удавалось достичь целевого значения АД. Помимо этого, было доказано статистически значимое снижение протеинурии ($p=0,0155$), увеличение скорости клубочковой фильтрации ($p=0,019$) и снижение концентрации холестерина ($p=0,001$). Изменения концентрации креатинина отмечено не было. Авторы указывают, что частота побочных эффектов при приеме лерканилипина равнялась 1,48% [141].

Улучшение функции почек показано также у тяжёлого контингента пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу атеросклеротического стеноза почечных артерий. В исследование включались больные в возрасте от 30 до 75 лет, принимавшие лерканидипин в дозе от 10 до 20 мг/сутки. Повторные обследования проводились в отсроченном послеоперационном периоде через 3 и 6 месяцев. Через 3 месяца наблюдения скорость клубочковой фильтрации, а также суточная протеинурия от исходных уровней не отличались, однако через 6 месяцев после вмешательства суточная протеинурия с 0,03г снизилась до значения - 0,02г ($p=0,042$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) к этому же периоду наблюдения значимо увеличивалась с 71 ± 21 мл/мин/1,73м² до 78 ± 23 мл/мин/1,73м² ($p=0,021$). Смертность, потребовавшийся гемодиализ, эпизоды инфаркта миокарда или инсульта на протяжении периода наблюдения зарегистрированы не были [48].

В большом рандомизированном двойном слепом исследовании DIAL сравнивалась эффективность влияния лерканидипина (10–20 мг/сут) и иАПФ рамиприла (5–10 мг/сут) у 180 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, АГ, а также персистирующей микроальбуминурией на экскрецию альбумина. Наблюдение пациентов составляло 12 месяцев. И лерканидипин, и иАПФ рамиприл статистически значимо снижали значения САД и ДАД. В группе лерканидипина ($p<0,05$) экскреция альбуминов с мочой, коррелирующая с величиной внутриклубочкового давления, составила $17,4 \pm 6,5$ мкг/мин. В группе рамиприла она составила $19,7 \pm 5,25$ мкг/мин ($p<0,05$). Таким образом, при лечении обоими

препаратами авторы получили значимое снижение экскреции альбуминов с мочой [122].

Лерканидипин является метаболически нейтральным препаратом. Это позволяет назначать его пациентам, страдающим как АГ, так и сахарным диабетом (СД). Так в рандомизированном исследовании Маколкина В.И. с соавторами, была проведена оценка эффективности различных доз данного препарата и его влияние на углеводный обмен. В работе использовались дозы лерканидипина в большей степени равные 10 мг/сутки и 20 мг/сутки, причём при недостаточности гипотензивного эффекта дозировка титровалась вплоть до 30 мг/сутки. К окончанию исследования было отмечено статистически значимое снижение величин САД и ДАД, а также значимое снижение показателей глюкозы крови, фруктозамина, гликозилированного гемоглобина, а также площади под кривой глюкозотолерантного теста [46].

В экспериментальных моделях было показано действие лерканидипина, направленное на предупреждение развития атеросклеротического процесса, без чёткой зависимости от уровня АД, а также концентрации апопротеинов и липопротеидов. Это объясняется высокой липофильностью и способностью препарата легко проникать в клеточные мембраны, содержащие холестерин при наличии атеросклероза. Помимо этого, лерканидипин способен предотвращать окисление липидов низкой плотности, увеличивающее их атерогенные свойства [135].

Park J.B. и соавторы (2001) в эксперименте на кроликах изучали антиатеросклеротическое действие лерканидипина. Кролики получали диету с высоким содержанием холестерина. Авторы оценили степень атеросклеротического поражения аорты при пережатии её силиконовым зажимом. При этом применение лерканидипина у экспериментальных животных существенно уменьшало выраженность поражения аорты на разных уровнях - как в грудном отделе аорты, так и в брюшном [135].

Taddei S. и соавторы в своём исследовании наглядно продемонстрировали действие лерканидипина: улучшение эндотелиальной функции путем нейтрализации свободных радикалов и восстановления биодоступности NO (эндотелий зависимый фактор релаксации), посредством предотвращения гиперполяризации [65].

Шулутко Б.И. в 1987 году был описан антиангинальный эффект лерканидипина у пациентов, страдающих стенокардией напряжения. Применение препарата в дозировках от 10 до 20 мг/сутки в течение 2 недель приводило к хорошим клиническим результатам: происходило уменьшение частоты стенокардических приступов, снижалась доза используемого нитроглицерина и проявления ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования, возрастала толерантность к физической нагрузке, при этом ЧСС достоверно не менялась [89]. На фоне применения лерканидипина активации симпатoadреналовой системы не происходит, в связи, с чем значение норадреналина остается прежним даже при применении высоких доз препарата. Отрицательный инотропный эффект не возникает. Рефлекторная тахикардия, которая может наблюдаться при приеме других препаратов той же группы - антагонистов кальциевых каналов, также не отмечается. Данные эффекты лерканидипина в серьезной степени отличают его в классе антагонистов кальциевых каналов при лечении ишемической болезни сердца.

У лерканидипина также присутствует кардиопротективный эффект, который рассматривался в экспериментальных и клинических исследованиях. Данный эффект объясняется способностью препарата блокировать маркеры воспаления: эндотелин-1, металлопротеиназа-2, металлопротеиназа-9, которые способны вызвать спазм коронарных артерий. Посредством такого механизма лерканидипин снижает оксидативный стресс [9].

Важным показателем эффективности антигипертензивной терапии является регресс степени гипертрофии миокарда левого желудочка, которая считается

прогностически неблагоприятным признаком с точки зрения риска развития внезапной смерти и инфаркта миокарда.

Так, согласно исследованию R. Fogari, лерканидипин при сравнении с лозартаном в дозировке от 10 до 20 мг/сутки у больных с АГ и СД вызывает значительный регресс гипертрофии миокарда левого желудочка ($p=0,037$), при одинаковой антигипертензивной эффективности этих препаратов [15].

Таким образом, множество клинических исследований позволяет судить о лерканидипине, как о антигипертензивном препарате, обладающим высокой гипотензивной эффективностью, защитной органопротективной активностью (ангиопротекция, кардиопротекция, нефропротекция, церебропротекция) и антиатерогенной активностью. Также препарат имеет хорошую переносимость, что помогает формировать высокую приверженность пациентов к терапии. Помимо перечисленного, лерканидипин метаболически нейтрален, что позволяет принимать препарат пациентам с коморбидной патологией.

1.6. Контроль уровня артериального давления как профилактика когнитивных нарушений

АГ, несомненно, является одним из основных факторов, вызывающих нарушения КФ. При этом под КФ принято понимать сложные интегративные функции ГМ, с помощью которых осуществляется рациональное познание мира. К ним относятся внимание, память, праксис, гнозис, речь и интеллектуальные способности. Внимание – это сознательная сфера человека и важная способность человеческого мозга сосредоточить познавательные функции на определённой задаче, поддерживая оптимальную психическую активность. Память определяется, как способность накапливать и многократно воспроизводить информацию. Праксис (от греческого *praxis* - действие) - это возможность

приобретать, использовать и сохранять различные произвольные и целенаправленные двигательные действия. Гнозис (от греческого *gnosis* - знание) представляет собой сложный комплексный аналитико-синтетический процесс, направленный на распознавание объектов, причём как целостного, так и отдельных его частей и характеристик. Агнозиями называются нарушения гнозиса. Агнозии различаются в соответствии с видами человеческих органов чувств: зрительные, обонятельные, слуховые, вкусовые и тактильные, или по-другому - соматосенсорные. Речью называется специфическая способность человека выражать свои мысли с помощью слов. Интеллектуальные функции выражаются в анализе задач и информации, а также в способности выносить логические заключения, которые помогают людям эффективно адаптироваться в обществе. КН являются объективные или субъективные индивидуальные снижения одной или нескольких КФ [47, 54].

В классификации 2005 года Яхно Н. выделил три степени развития КН:

- легкие – снижение одной из КФ, которую можно выявить при нейропсихологическом тестировании, не вызывающее нарушений повседневной деятельности человека;
- умеренные – снижение одновременно нескольких КФ, в том числе: ухудшение памяти на текущие события, трудности в приобретении новых знаний и навыков, человек может испытывать трудности в непривычных ситуациях и проблемах, также характерна пространственная дезориентировка в малоизвестной местности и снижение возможности сосредоточиться;
- тяжелые – или так называемая «деменция», которая характеризуется частичной или полной социальной, профессиональной и бытовой дезадаптацией пациента, и может приводить к инвалидизации [49].

Неврологи и терапевты в своей повседневной практике часто сталкиваются с жалобами на головную боль, головокружение, заторможенную концентрацию внимания и снижение памяти. Согласно классификации «Нарушений кровообращения головного мозга» эти состояния обозначаются термином

«начальные проявления недостаточности мозгового кровоснабжения». На ранних этапах их можно выявить с помощью тестирования. Одними из самых распространенных методик являются: MMSE (Mini-Mental State Examination), MoCA, Тест запоминания 10 слов А.Р. Лурия, Батарея лобной дисфункции, ишемическая шкала Розена, шкала Гамильтона, тест рисования часов и другие. Все эти тесты и шкалы оценивают различные аспекты когнитивных функций на основании анамнеза, различных заданий на память, соединения букв и цифр в нужной последовательности, исследование праксиса и обобщения понятий. В рамках поликлинического приема данные скрининговые методы на сегодняшний день часто не используются из-за длительности диагностического исследования. Это сильно затрудняет своевременную диагностику КН и способно впоследствии неблагоприятно сказываться на повседневной жизни больных, из-за отсутствия лечения на ранних этапах подобных нарушений [44, 45].

Способность антигипертензивной терапии уменьшать темпы прогрессирования КН и снижать риск возникновения новых случаев деменции была доказана в таких многоцентровых клинических исследованиях, как MOSES, Syst-EUR и PROGRESS. По данным приведённых исследований риск развития деменции снижался на 55% всего лишь на фоне регулярного двухлетнего применения нитрендипина. Прием препарата эпросартана по эффективности был сопоставим с нитрендипином. Комбинация индапамида с периндоприлом уменьшала темп прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов после инсульта, однако она не влияла на частоту развития деменции. Также было показано, что антигипертензивные препараты - хлорталидон, кандесартан и комбинация ателолола с гидрохлортиазидом, на риск развития КН не влияли. Следовательно, для профилактики, а также снижения тяжести поражения органов мишеней, в том числе ГМ, пациентам необходим регулярный прием антигипертензивной терапии в индивидуально подобранных дозировках препаратов с доказанным действием и удержание цифр АД на целевых значениях [75, 102, 126].

Общеизвестно, что снижение энергетического метаболизма в результате заболеваний головного мозга способно приводить к увеличению концентрации глутамата во внеклеточном пространстве. Это приводит к увеличению поступления ионов кальция внутрь клетки через каналы NMDA-рецепторов, вызывая повреждение или гибель самой клетки. Глутамат в свою очередь участвует в таких когнитивных функциях человека, как обучение и память. В исследовании Sonkusare S. и соавторов 2005 года, изучалась возможность фармакологически влиять на КФ в экспериментальной модели на крысах. У лабораторных животных вызывали когнитивные нарушения с помощью внутрижелудочкового введения стрептозотоцина. Это антибактериальный препарат, выделенный при ферментации *Streptomyces aerotogenes*, вызывающий снижение концентрации глюкозы, холинэстеразы и энергетических обменных процессов, что вызывает ухудшение холинергической передачи между синапсами. В данной экспериментальной работе определялось влияние на когнитивные способности у самцов крыс-альбиносов Спрег-Дули двух препаратов: лерканидипина (блокатора кальциевых каналов L типа) в дозировках 0,3 и 1 мг/кг, а также донепезила (ингибитора холинэстеразы) в дозировках 1 и 3 мг/кг, соответственно. Интрамозговые инъекции стрептозотоцина выполнялись дважды, создавая модель острого дефицита когнитивных функций, влияя на обучение и память. На фоне приёма донепезила наблюдалось дозозависимое ингибирование активности холинэстеразы и увеличение когнитивных способностей. Хорошую способность значительно улучшать память также продемонстрировал лерканидипин в дозировке 0,3 мг/кг [152].

На экспериментальной модели другими авторами также было показано, что лерканидипин обладает более выраженным нейропротекторным действием, чем нимодипин. Было отмечено дозозависимое положительное влияние на внутримозговые артериолы - улучшение параметров мозгового кровотока на 1-3 минутах после введения нимодипина, и на 10-15 минутах после введения лерканидипина [46].

Еще в одном эксперименте с 10-минутным двухсторонним пережатием общих сонных артерий, в отличие от валсартана, нитроглицерина и лизиноприла, применение лерканидипина предупреждало позднюю гибель нейронов в гиппокампе. Авторы считают, что регулярный прием лерканидипина у пациентов с АГ будет снижать риск развития КН, деменции и болезни Альцгеймера [135].

Преображенский Д.В. и соавторы у 60 пациентов с АГ и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) проанализировали терапию лерканидипином и амлодипином. Больные распределялись на 2 группы. Основная группа включала 40 человек с диагностированной ДЭП 2 степени. Помимо этого, у всех пациентов данной группы наблюдались церебральный атеросклероз, венозная дисгемия и АГ. Лерканидипин назначали в дозировке 10 мг в сутки на фоне антиагрегантной и гиполипидемической терапии. В группу сравнения вошло 20 пациентов с ДЭП 2 степени, сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы тела и длительности заболевания. Им назначали амлодипин в суточной дозировке 10 мг в сутки. Период наблюдения за больными составил 30 дней. По данным транскраниальной ультразвуковой доплерографии в группе лерканидипина отмечалось статистически значимое улучшение церебральной гемодинамики и ауторегуляции, снижение межполушарной асимметрии по интракраниальным артериям и у больных с венозной дисгемией - снижение линейной скорости кровотока ($p < 0,001$). Клинически данные улучшения соответствовали снижению вегето-сосудистой дистонии, цефалгического и астенического синдрома, а также улучшением показателей нейропсихологического тестирования по шкалам MMSE, GDS Райсберга (Reisberg Global Deterioration Scale), шкалы Линдмарка и адаптированного теста Векслера. В группе амлодипина положительных статистически значимых изменений отмечено не было. Таким образом, было доказано, что лерканидипин способствует улучшению кровоснабжения ГМ [65, 66].

Данные актуальной литературы демонстрируют, что мощным и независимым фактором риска развития и прогрессирования КН является

АГ. Поэтому у всех больных с выявленной АГ необходимо уделять пристальное внимание оценке высшей психической деятельности. У больных с уже имеющимися признаками КН в терапии крайне важно делать акцент на достижение адекватного контроля цифр давления, а также удержание уровня АД на целевых значениях.

Длительный стаж применения и результаты множества российских и зарубежных исследований продемонстрировали возможность лерканидипина - дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов - эффективно снижать уровень АД, влиять на регресс доклинического поражения органов-мишеней при лечении АГ, однако большинство клинических исследований не выполняли комплексной оценки органопротективной активности лерканидипина, а напротив, проводили оценку его отдельных эффектов. Имеются исследования, которые рассматривали возможность влиять на регресс КН различных классов гипотензивных препаратов, однако нейропротекторную активность лерканидипина оценивали лишь в экспериментальных моделях и кросс-секционных исследованиях, поэтому проведение данного исследования является целесообразным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов в исследуемой и контрольной группах

Для достижения поставленных целей и выполнения установленных задач, нами было отобрано и обследовано 92 пациента в возрасте от 31 до 84 лет.

В исследуемую группу вошло 72 пациента - лица, страдающие АГ 2-3 степени, из них 25 мужчин (35%) и 47 женщин (65%) (Рис. 1). Средний возраст исследуемой группы составил – $64,4 \pm 8,8$ лет, средний возраст мужчин $62,8 \pm 11,6$ лет и $68 \pm 8,6$ лет у женщин.

В контрольную группу вошло 20 человек. Её составили практически здоровые лица, из которых было 14 женщин (70,0%) и 6 мужчин (30,0%). Средний возраст соответствовал $62,3 \pm 5,6$ лет, с уровнем АД не выше 140/90 мм рт.ст.



Рисунок 1 - Диаграммы распределения исследуемой и контрольной групп по полу

Критериями включения пациентов в исследование являлись:
установленный диагноз АГ 2 - 3 степени, информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критериями не включения в исследование являлись:

1. тяжелая сердечная недостаточность ФК 3 - 4 по NYHA,
2. нестабильная стенокардия, стеноз аорты 2 - 3 степени,

3. гипертрофическая кардиомиопатия,
4. острый инфаркт миокарда и период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда,
5. тяжелая печеночная недостаточность,
6. тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин),
7. заболевания, требующие одновременного применения ингибиторов СУРЗА4,
8. заболевания, требующие одновременного применения циклоспорина,
9. непереносимость лактозы,
10. дефицит лактазы,
11. синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции,
12. беременность и период лактации,
13. острая левожелудочковая недостаточность.

Критерии исключения из исследования:

1. отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании,
2. побочные действия со стороны препарата: головная боль, головокружение, тахикардия, ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, стенокардия, обмороки, выраженное снижение АД, боли в груди, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, диспепсия.

У всех пациентов выполнялся стандартный план обследования, включающий: сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, выяснение максимальных цифр АД, адаптированного уровня АД, принимаемой гипотензивной терапии, сопутствующих заболеваний, перенесенных ранее острых сердечно-сосудистых заболеваний; выполнялся общий осмотр.

Всем пациентам, включенным в исследуемую группу, проводили единое лабораторно-инструментальное обследование, указанное в таблице 1.

Таблица 1 - Программа обследования исследуемой группы пациентов

Параметры обследования	Первичное обследование.	Через 6 месяцев.
СМАД	+	+
СКАД	+	+
ЭКГ	+	+
ЭхоКГ	+	+
ТИМ	+	+
ЛПИ	+	+
Липидный спектр (ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП)	+	+
АУ	+	
Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, мочевая кислота, глюкоза)	+	+
Подсчет СКФ СКD-EPI	+	+
MMSE, MoCA	+	+
КТ ГМ	+	+

Оценка безопасности и переносимости антигипертензивной терапии проводилась на протяжении всего периода наблюдения, на основании жалоб пациентов и данных клинического и лабораторно-инструментального обследования.

Контрольные визиты производили для оценки эффективности и коррекции гипотензивной терапии с целью достижения целевого уровня АД $\leq 135/85$ мм рт. ст. по данным дневника СКАД на 2, 4 и 26 неделях наблюдения. Диагноз АГ 2 - 3 степени и наличие сопутствующих заболеваний устанавливались анамнестически.

В исследуемую группу входили пациенты, страдающие АГ 2 - 3 степени, не принимавшие назначенную ранее постоянную антигипертензивную терапию, а использующие терапию лишь «по требованию».

Общая клиническая характеристика пациентов исследуемой и контрольной групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Общая клиническая характеристика исследуемой и контрольной групп

Показатель	Исследуемая группа			Контрольная группа N = 20 человек (абс./%)
	Всего N=72 человека (абс./%)	АГ 2 степени N=38 (абс./%)	АГ 3 степени N=34 (абс./%)	
Мужчины	25/35%	18/47,40%	15/44,10%	6/30%
Женщины	47/65%	20/58,60%	19/55,90%	14/70%
Возраст, лет	64,40±8,80	53,30±5,10	69,80±7,20	62,30±5,60
ИБС	30/41,70%	-	30/88,20%	-
ХБП	23/31,94%	7/18,40%	16/47,10%	-
СД 2 типа	15/20,80%	-	15/44,10%	-
Перенесенное ранее ОНМК	9/12,50%	-	9/26,50%	-
КН по двум шкалам	42/58,30%	15/39,50%	27/79,40%	4/20%
Утреннее домашнее САД, мм рт.ст.	169,30±15,60	153,50±6,45	177,50±11,89	122,75±7,34
Утреннее домашнее ДАД, мм рт.ст.	96,20±11,16	88,58±8,62	100,10±10,10	73,00±8,18

Таблица 2 - Продолжение

Показатель	Исследуемая группа			Контрольная группа N = 20 человек (абс./%)
	Всего N=72 человека (абс./%)	АГ 2 степени N=38 (абс./%)	АГ 3 степени N=34 (абс./%)	
Вечернее домашнее САД, мм рт.ст.	169,10±10,57	149,0±11,80	179,17±15,80	121,15±6,08
Вечернее домашнее ДАД, мм рт.ст.	93,96±11,10	86,70±10,10	97,71±9,45	70,0±7,07

В группу больных с АГ 3 степени входили пациенты, имеющие ассоциированные клинические состояния, такие как ИБС, ХБП, СД 2 типа и перенесенное ранее ОНМК (рис. 2), среди которых количественно преобладали мужчины. В группе ХБП распределение пациентов было следующее: С3а - 3 (18,75%), С3б - 11 (68,75%), С4 - 2 человека (12,50%), А1 - 7 человек (43,80%), А2 - 9 человек (56,20%). В группе ИБС: с постинфарктным кардиосклерозом - 12 пациентов (40%), со стенокардией напряжения - 22 (73%).

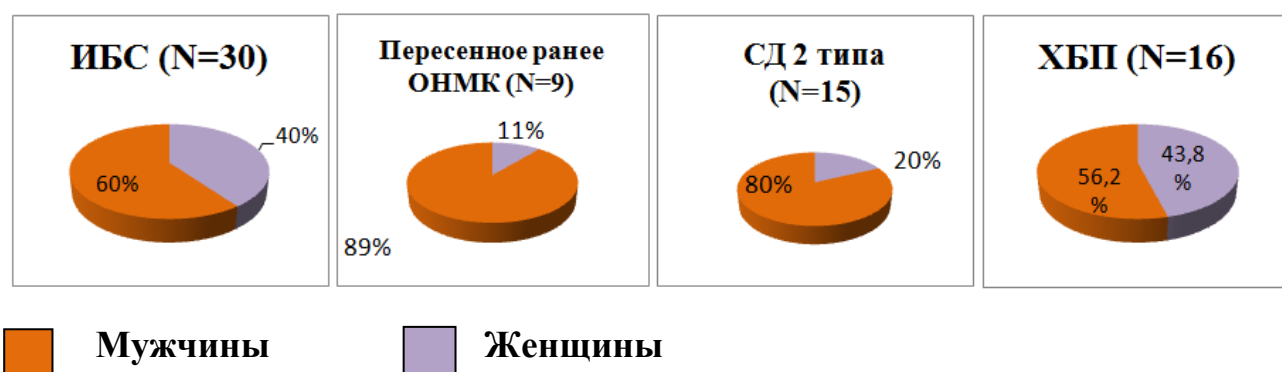


Рисунок 2 - Распределения пациентов с АГ 3 степени по ассоциированным клиническим состояниям

2.2. Методы лабораторного обследования больных

Всем пациентам исследуемой и контрольной групп в начале и конце периода наблюдения выполнялись следующие лабораторные исследования:

1. Биохимический анализ крови с определением: мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП на автоматическом биохимическом анализаторе Fuguro CA 180 (Япония) с использованием реактивов Vitall и Diasis Россия. Выполнялся подсчет СКФ по формуле СКD-EPI.

2. Определение АУ – с помощью диагностических тест-полосок - МикроальбуФан для исследования мочи полуколичественным анализом на альбумин и креатинин фирмы Erba. Результаты интерпретировались по формуле: $АУ = \frac{\text{альбумин}}{\text{креатинин}}$. На наличие АУ указывало соотношение результатов от 3,4 до 33,9 мг/ммоль (30-300 мг/г); более высокие показатели расценивались как протеинурия.

2.3. Методы инструментального исследования

Для оценки эффективности гипотензивной терапии анализировали показатели динамики СКАД на 2, 4, 26 неделе. Уровень АД измеряли автоматическим тонометром после 10 минутного отдыха в положении сидя с упором на спинку стула. Рука, на которой проводилось исследование, должна была находиться на столе, при этом измерения проводились на той руке, где уровень АД был выше. Манжета накладывалась на обнаженное плечо. Нижний край манжеты располагался на 2 см выше локтевого сгиба. Измерения проводились утром и вечером с интервалом в 12 часов. За подлинное АД принимались среднее значения 3-х последовательных измерений, проводимых с

2-х минутным интервалом. Целевым значением считался уровень АД не более 135/85 мм рт.ст. Также всем пациентам исследуемой группы в начале и в конце наблюдения выполняли СМАД на аппарате CardioTens Meditech (Венгрия). Выбор манжеты осуществлялся в соответствии с периметром плеча пациента: при периметре плеча от 22 см до 32 см использовалась стандартная манжета (размер внутренней камеры манжеты 12х23 см), при периметре плеча больного более 32 см использовалась большая манжета (размер внутренней камеры манжеты 15х30 см). Прибор был запрограммирован измерять уровень АД с частотным диапазоном каждые 15 мин днем с 6.00 до 22.00 часов, и каждые 30 минут ночью (22.00 - 6.00 часов). Полученные показатели анализировались при 80% удачных измерений. Для оценки суточного профиля АД анализировалась динамика следующих показателей: средних показателей САД/ДАД день/ночь, среднесуточных показателей САД/ДАД, суточного индекса (СИ) САД/ДАД и ПД, которое рассчитывалось как разница между среднесуточным САД и среднесуточным ДАД.

Нормальными значениями считались: среднесуточное АД менее 130/80 мм рт.ст, среднедневное менее 135/85 мм рт.ст, средненочное менее 120/70 мм рт.ст. Также ПД<46 мм рт.ст считалось нормальным значением, более 46 мм рт.ст - пограничным значением, а более 53 мм рт.ст - высоким. Суточный профиль АД: «dippers» - 10-20% нормальный тип ночного АД; «non-dippers» менее 10% недостаточное снижение ночного уровня АД; «over-dippers» - 20-22% чрезмерное снижение ночного уровня АД; «nightpeakers» менее 0% устойчивое повышение ночного АД

ЭКГ исследование проводилось в 12 стандартных отведениях на аппарате мас 500 компании General Electric Healthcare США, с последующей оценкой признаков гипертрофии миокарда левого желудочка по **Индексу Корнелла**: ($R \text{ в } aVL + S \text{ в } V_3$) > 28 мм у мужчин и > 20 мм у женщин, и Корнельскому произведению: Индекс Корнелла *QRS мс, норма менее 2440 мм/мс.

ЭхоКГ проводилось на аппарате SonoScape S6Pro (Китай). Исследование выполнялось секторальным фазированным датчиком с частотой 3,5 - 5 мГц в положении пациента лежа на левом боку с приподнятой верхней частью туловища. В 3-4 межреберье по парастернальной позиции длинной оси определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР). С последующим подсчетом массы миокарда ЛЖ и индексированной массы миокарда левого желудочка по формулам:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 * (1,04 * (\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ЗСЛЖ}) * 3 - \text{КДР} * 3) + 0,6.$$

$$\text{ИММЛЖ} = \text{М} / \text{S},$$

где

М – масса миокарда левого желудочка (в г);

S – площадь поверхности тела (в м²).

За нормальные величины принимали: МЖП и ЗСЛЖ у мужчин < 1.0 см, у женщин < 0,9 см. КДР у мужчин < 5,9 см, у женщин < 5,3 см. ИММЛЖ у мужчин < 115 г\м², у женщины < 95 г\ м².

Для количественной оценки глобальной сократимости левого желудочка из 2-х и 4-х камерной позиции автоматическим методом по алгоритму Симпсона оценивались конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), ударный объем (УО), фракция выброса ЛЖ (ФВ%).

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и определение ТИМ проводись на УЗИ сканере SonoScape S8 (Китай) линейным датчиком с частой 8 мГц, ТИМ определялась на высоких частотах в проксимальной части общей сонной артерии. Нормальным считался показатель менее 0,9 мм, утолщение ТИМ – равное значениям 0,9 - 1,2 мм, более 1,3 мм считалось атеросклеротической бляшкой [36].

ЛПИ определялся как отношение САД в дистальном участке задней большеберцовой артерии к САД на плечевой артерии. На лодыжке воздух нагнетали на 30 мм рт.ст. выше уровня, в результате которого происходит прекращение кровотока на доплеровском спектре. Далее медленно спускали

воздух из манжеты до появления доплеровского сигнала на задней большеберцовой артерии. Нормальным считался показатель 0,9 - 1,2. Индекс менее 0,9 расценивался как атеросклеротическое поражение периферических артерий, более 1,3 – как снижение эластических свойств и повышение ригидности артериальной стенки.

С целью нейровизуализации выполнялась КТ ГМ на 16-тисрезовом аппарате Optima CT 20 для пациентов, у которых выявлялись КН хотя бы по одной шкале нейропсихологического тестирования. Таким образом, **КТ ГМ** выполнялась однократно 48 пациентам с КН АГ 2 - 3 степени. При исследовании особое внимание уделялось системе боковых желудочков, наличию зон лейкоареоза, зон кортикальной атрофии, сосудистым изменениям вещества ГМ.

2.4. Нейропсихологические тесты

Для объективной оценки когнитивного статуса использовалась краткая шкала MMSE (Приложение 1). С помощью данной шкалы оценивали: ориентировку в месте и времени, восприятие, концентрацию внимания, память, речь и устный счет. Результаты интерпретировались по заключительной сумме баллов: 28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24 – 27 баллов – преддементные когнитивные нарушения; 20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11 – 19 баллов – деменция умеренной степени; 0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

Также для оценки умеренного когнитивного дефицита применялась шкала МоСА (Приложение 2), оценивающая концентрацию внимания, память, язык, исполнительные функции, зрительно-конструктивные навыки, счет, ориентацию, абстрактное мышление. Суммарное количество баллов более 26 трактовалось как норма. Данная шкала не предусматривает градацию по тяжести нарушений в зависимости от набранного количества баллов.

2.5. Дизайн исследования и методика лечения

При первичном визите всем пациентам с учетом критериев включения проводили общеклиническое врачебное исследование с оценкой объективного статуса, измерение АД, выполнение ЭКГ, забор крови и мочи для лабораторных исследований (биохимический анализ крови, АУ), оценку когнитивного статуса по шкалам MMSE и MoCA. Выполнялось ЭхоКГ и определение ЛПИ и ТИМ, устанавливался СМАД. Всем пациентам исследуемой группы назначали лерканидипин в стартовой дозе 5-10 мг/сутки в зависимости от гемодинамических показателей. Пациентам было рекомендовано исключить из рациона питания грейпфрутовый сок и продукты питания, богатые насыщенными жирными кислотами. Рацион питания должны были составлять обезжиренные молочные продукты, фрукты, овощи, постные сорта мяса и рыбы. Пациентам с АГ 3 степени, ввиду наличия коморбидной патологии, к терапии лерканидипином добавляли ИАПФ (эналаприл с суточной дозировки 10-40 мг максимально в зависимости от гемодинамических показателей). По показаниям также назначали: бета-блокаторы (бисопролол в дозе от 2,5-10 мг сутки), статины (розувастатин в дозе 10-20 мг сутки), при наличии СД 2 типа - гипогликемические препараты (метформин 500-1000 мг сутки) и антиагреганты (кардиомагнил 75+15,2 мг сутки). На контрольных визитах оценивали эффективность терапии по показателям дневника СКАД. При не достижении целевого уровня АД 135/85 мм рт.ст. на проводимой терапии - увеличивали дозу ИАПФ эналаприла до 40 мг сутки (двукратный прием с промежутком в 12 часов) и лерканидипина до 20 мг сутки максимально.

Через 6 месяцев терапии проводили контрольные исследования всех первично выполненных методик и статистический сравнительный анализ результатов с исходными показателями. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

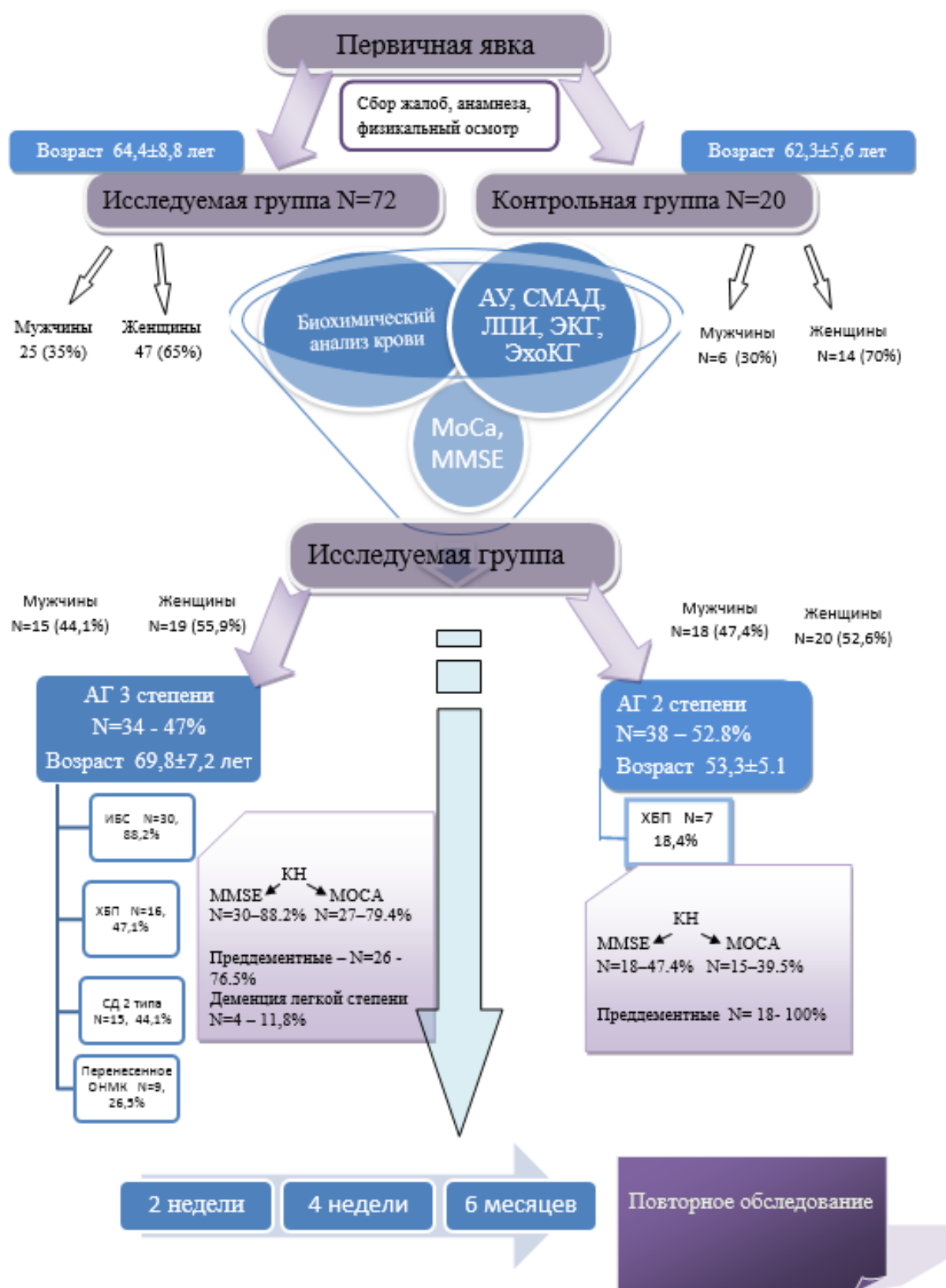


Рисунок 3 - Дизайн исследования

2.6. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft®Excel 2002 и SPSS версия 23.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов параметрической - t-критерий Стьюдента (для 2 независимых совокупностей) и парный t-критерий Стьюдента (для 2 связанных совокупностей); и непараметрической статистики - критерий Манна-Уитни (для 2 независимых совокупностей) и критерий Уилкоксона (для 2 связанных совокупностей). Данные представлены в виде средней, стандартного отклонения, 95% ДИ при нормальном распределении, в виде медианы и интерквартильного размаха при распределении, отличном от нормального значения. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проводили корреляционный анализ. Теснота связи оценивалась как слабая при $r < 0,3$, средняя при $0,3 \leq r < 0,7$, сильная при $r \geq 0,7$.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЩЁКИНСКОМ РАЙОНЕ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

С целью изучения распространенности АГ и анализа фармакотерапии пациентов с АГ в Щёкинском районе Тульской области был проведен ретроспективный анализ 265 амбулаторных карт и 300 историй болезней пациентов, страдающих АГ за 2017-2018 год.

Необходимо отметить, что по данным Росстата численность населения на 1 января 2018 года в Тульской области составляла 1485316 человек. Коэффициент смертности от сердечно-сосудистых причин в Тульской области на 2018 год составлял 664,4 на 100 000 человек населения, в то время как коэффициент сердечно-сосудистой смертности по Центральному федеральному округу составлял 591,7 на 100 000 населения, по РФ – 573,6 на 100 000 населения. Ранг Тульской области по Центральному федеральному округу 10 место, в РФ 76 место.

Распространенность АГ в Щёкинском районе Тульской области представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Распространенность АГ в Щёкинском районе Тульской области за 2017-2018 год.

Всего пациентов, проходивших стационарное лечение в ГУЗ Щёкинская районная больница	2017 год	2018 год	Всего пациентов, состоящих на диспансерном учете в поликлинике ГУЗ Щёкинская районная больница	2017год	2018год
АГ 1-3 степени, абс, %	4600 4,4%	4960 4,7%	АГ 1-3 степени, абс, %	16815 15,9%	17134 16,2%

Одновременно был проведен анализ степени тяжести АГ. В терапевтическом стационаре в 100% случаев проходили лечение пациенты с АГ 3 степени. В амбулаторном звене на диспансерном учете в 2017 году состояло 16815 пациентов, из них страдающих АГ 1 степени – 1356 человек, АГ 2 степени - 5267 пациентов, АГ 3 степени - 10192 пациентов. В 2018 количество пациентов, состоящих на диспансерном учете, возросло до 17134, из них с АГ 1 степени – 1420, АГ 2 степени – 5323, АГ 3 степени 10391 пациент. Рисунок 4 демонстрирует динамику роста заболеваемости АГ 1 степени на 4,7%, АГ 2 степени на 1,1 %, АГ 3 степени на 2% (рис. 4). В целом прирост заболеваемости АГ 1-3 степени за период с 2017 по 2018 года составил 1,9%.

В ходе проведенного ретроспективного анализа историй болезней и амбулаторных карт пациентов, страдающих АГ, находившихся на лечении в терапевтическом отделении и на диспансерном наблюдении в 2017-2018 годах в ГУЗ Щёкинской районной больнице выявлено, что среднее количество дней стационарного лечения составило 10.

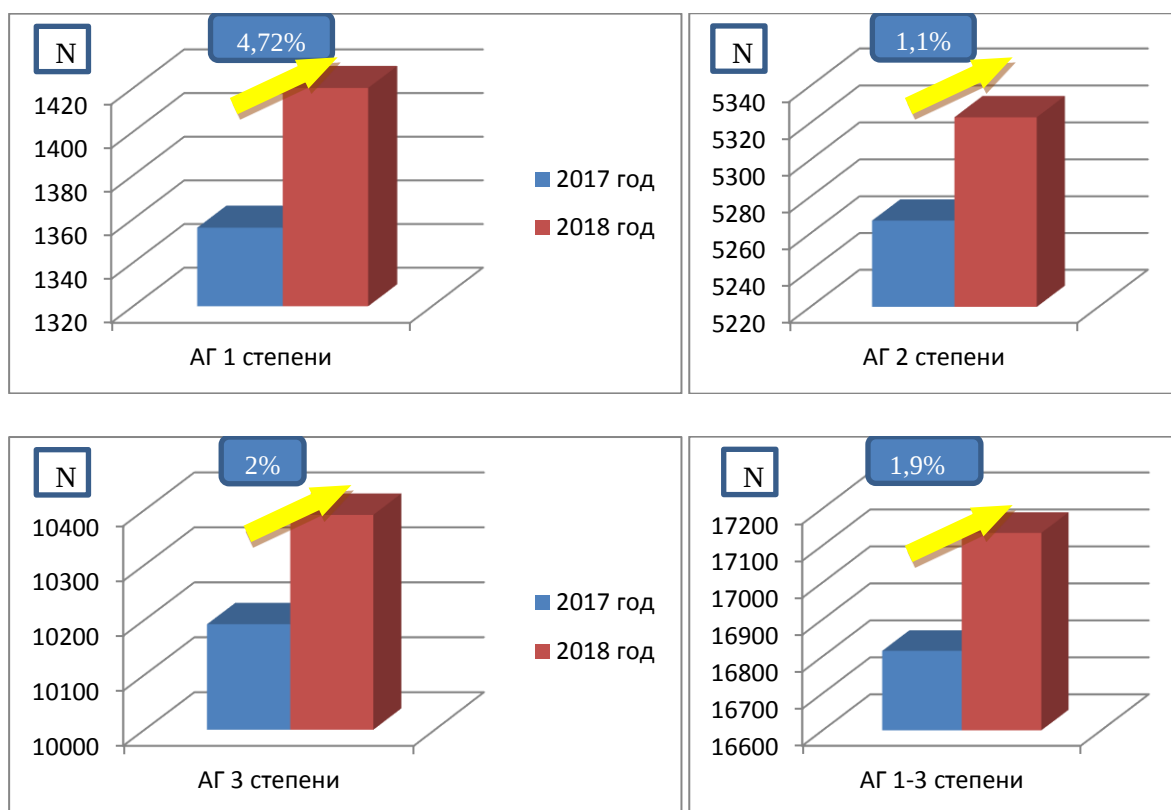


Рисунок 4 - Динамика роста АГ по степени тяжести с 2017 по 2018 год

В ходе анализа оценивался перечень основных антигипертензивных препаратов, применяемых для лечения АГ, частота их назначения как в амбулаторном, так и в стационарном звене оказания медицинской помощи в Щёкинском районе Тульской области.

Средний возраст больных, находившихся на стационарном лечении, составил $73 \pm 4,1$ лет, «стаж» АГ в среднем составил $14 \pm 1,9$ лет. В результате анализа, были получены следующие данные: средний уровень АД при поступлении в стационар составил $187 \pm 5,5 / 109 \pm 1,3$ мм рт.ст. Средний уровень АД при выписке равнялся $131 \pm 3,69 / 79 \pm 1,82$ мм рт.ст. Целевого уровня АД при выписке (не более 140/90 мм рт.ст.) достигли у 92% пациентов, страдающих АГ. При оценке динамики АД отмечали тенденцию к снижению уровня АД на 3 день стационарного лечения, и лишь у 8% больных к этому периоду уровень АД не снижался по сравнению с цифрами АД при поступлении. В результате опроса пациентов было выяснено, что на догоспитальном этапе регулярную антигипертензивную терапию в рекомендованных дозировках принимали лишь

32% опрошенных, терапию «по требованию» для купирования гипертонических кризов принимали 56% больных, и 12% пациентов - не принимали антигипертензивную терапию.

В таблице 4 представлена частота назначения антигипертензивных препаратов, из которой следует, что лидирующие позиции по частоте назначения, как на амбулаторном этапе, так и в стационарном звене занимают ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС), на 2-ом месте – бета-адреноблокаторы, на 3-ем месте находятся мочегонные препараты, и лишь на 4 месте - антагонисты кальциевых каналов. Лидирующим препаратом в группе ИАПФ, назначаемом на амбулаторном и стационарном этапе, являлся эналаприл 52,5% и 65,8% соответственно, лизиноприл получали 9,8% и 9,2% пациентов. Самыми редко назначаемыми препаратами являлись: рамиприл 5,3% и 10,7%, периндоприл 11,5% и 4,2%, при непереносимости ИАПФ назначалась группа антигипертензивных препаратов, относящихся к антагонистам рецептора ангиотензина II, лозартан 11,2% и 7,3%, валсартан 9,7% и 2,8% в амбулаторном и стационарном звене, соответственно.

Среди бета-блокаторов особой популярностью пользовался препарат бисопролол, который в амбулаторной практике назначали с частотой 58,6% и в стационарном звене в 70,4% случаев. Вторым по частоте назначения бета-блокатором являлся метопролола тартрат 26,9% и 29,6%, соответственно. Небивалол назначался крайне редко лишь у 14,5% пациентов, проходивших амбулаторное лечение, в терапевтическом стационаре не использовался.

Таблица 4 - Частота назначения классов антигипертензивных препаратов при амбулаторном и стационарном лечении пациентов с АГ в Щёкинском районе Тульской области

Фармакологическая группа антигипертензивных препаратов	Назначаемые амбулаторно, %	Назначаемые в стационаре, %
ИАПФ/Антагонисты рецепторов ангиотензина II	100%	100%
Бета-адреноблокаторы	53,7%	78,2%
Мочегонные (тиазидные и тиазидоподобные, петлевые, антагонисты альдостерона)	42,3%	68,4%
Антагонисты кальциевых каналов	36,7%	42,3%

Диуретики, назначаемые в поликлинической практике: индапамид у 40% больных, фуросемид в 13%, торасемид в 17%, спиронолактон в 22%, гидрохлортиазид в 8% случаев. Диуретики, назначаемые в терапевтическом стационаре: идапамид – у 36% пациентов, фуросемид - 21%, торасемид - 5%, спиронолактон - 34%, гидрохлортиазид - 4% случаев.

Антагонисты кальциевых каналов занимали самые последние позиции в фармакотерапии АГ как амбулаторного, так и стационарного звена. Основным препаратом из группы антагонистов кальциевых каналов, назначаемым в поликлинике, является амлодипин, рекомендованный пациентам с АГ в 66,3% случаев, в стационаре - в 70,2%; короткодействующий нифедипин назначался в поликлинике 26,5% больным, в стационаре - 28,4%; лерканидипин в поликлинике получали 7,2% пациентов, в стационаре - 1,4%.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ распространенности АГ в Щёкинском районе Тульской области, свидетельствует о том, что в 2018 году был отмечен рост количества

пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении: с АГ 1 степени на 4,72%, АГ 2 степени на 1,1%, АГ 3 степени на 2% по сравнению с 2017 годом. Среди больных, проходивших лечение в стационаре, встречались пациенты исключительно с АГ 3 степени.

Требуется обратить особое внимание на низкий уровень приверженности пациентов к терапии: рекомендованную терапию принимали лишь 32% пациентов, страдающих АГ 3 степени. Большая часть пациентов предпочитала «терапию по требованию».

Необходимо также отметить, что по данным Росстата Тульской области в регионе отмечаются высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний - на 13% выше в сравнении с Центральным федеральным округом.

В ходе анализа частоты назначения основных групп антигипертензивных препаратов нами было выявлено, что группа антагонистов кальциевых каналов крайне редко используется как в амбулаторной практике, так и в стационарном звене, в частности лерканидипин используется лишь в 1,4% случаев лечения стационарных больных и в 7,2%- лечения амбулаторных больных.

Принимая во внимание, что лерканидипин обладает рядом особенностей в сравнении с другими представителями данного класса (высокая липофильность, вазоселективность, сверхдлительное действие, улучшенный профиль переносимости), имеет доказательную базу о наличии у него органопротективной активности, с учетом крайне низкой частоты назначения данного препарата в реальной клинической практике в Щекинском районе Тульской области в данной работе была поставлена цель изучить эффективность, безопасность, комплексную органопротекцию лерканидипина на примере отдельного субъекта РФ, в котором проблема АГ и ее осложнений, приверженность пациентов к терапии являются актуальными.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Результаты исходного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов исследуемой и контрольной групп

Для выполнения цели и решения поставленных задач исследования всем пациентам проводили единый план обследования (табл. 5).

Из таблицы 5 следует, что показатели уровня АД исследуемой группы по данным СМАД и СКАД, статистически значимо отличаются от показателей контрольной группы, при сопоставимости групп по полу и возрасту в процентном соотношении.

Таблица 5 - Показатели СМАД и СКАД при исходном обследовании пациентов контрольной и исследуемой групп

Показатель	Исследуемая группа исходно N=72 человека	Контрольная группа N = 20 человек	p
Мужчины	25 (35%)	6 (30%)	
Женщины	47 (65%)	14 (70%)	
Возраст, лет	64,40±8,80	62,30±5,60	P>0,05
Среднее дневное САД, мм рт.ст.	148,00±7,40	124,00±10,40	p≤0,001
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст.	94,50±6,00	75,30±8,40	p≤0,001

Таблица 5 - Продолжение

Показатель	Исследуемая группа исходно N=72 человека	Контрольная группа N = 20 человек	p
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст.	81,10±5,60	62,30±7,30	p≤0,001
Среднесуточное САД, мм рт.ст	140,60±5,70	127,00±7,90	p≤0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	87,00±5,40	81,10±5,80	p≤0,001
ПД, мм рт.ст.	53,50±5,38	46,25±4,32	p≤0,001
СИ САД, %	12,57±3,38	13,55±4,15	нд
СИ ДАД, %	14,20±6,47	17,3±2,36	p≤0,001
Утреннее домашнее САД, мм рт.ст.	169,30±15,60	122,75±7,34	p≤0,001
Утреннее домашнее ДАД, мм рт.ст.	96,20±11,16	73,00±8,18	p≤0,001
Вечернее домашнее САД, мм рт.ст.	169,10±10,57	121,15±6,08	p≤0,001
Вечернее домашнее ДАД, мм рт.ст.	93,96±11,10	70,00±7,10	p≤0,001

В исследуемой группе среднедневные и средненочные показатели АД и ПД по данным СМАД в среднем значимо превышали аналогичные показатели в контрольной группе (рис. 5, рис. 6). Среднедневное САД было выше на 19%,

среднедневное ДАД – на 26%, средненочное САД - на 20%, средненочное ДАД - на 30%, ПД - на 16%, соответственно.

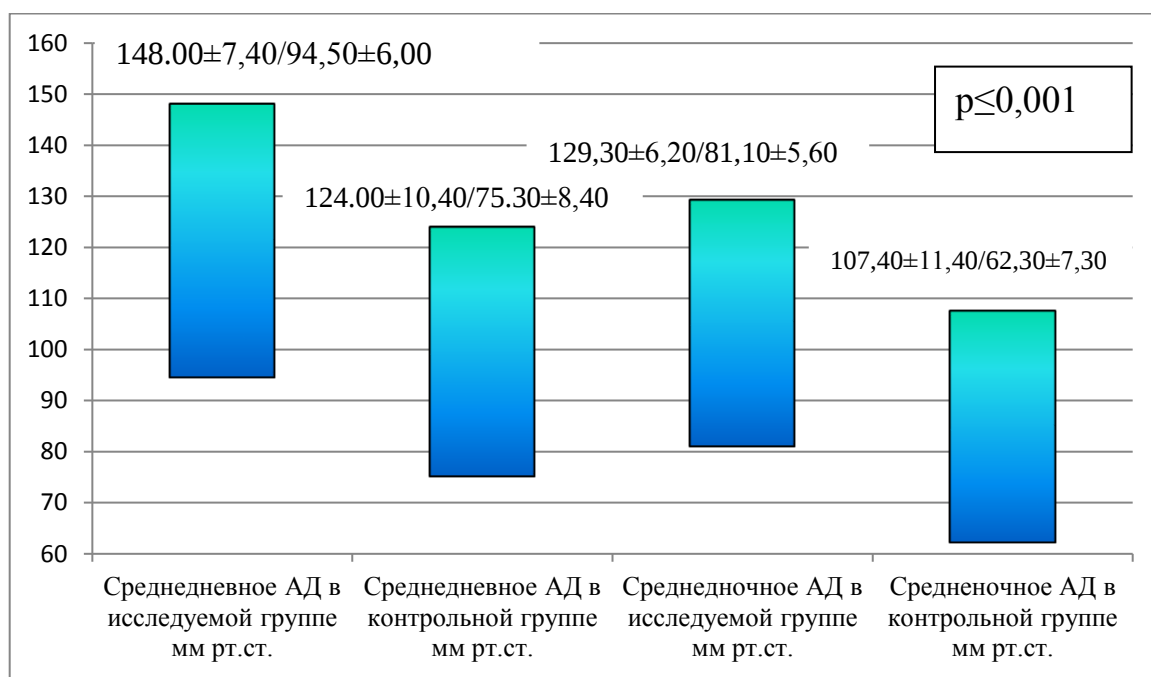


Рисунок 5 - Средние значения АД контрольной и исследуемой групп по данным СМАД

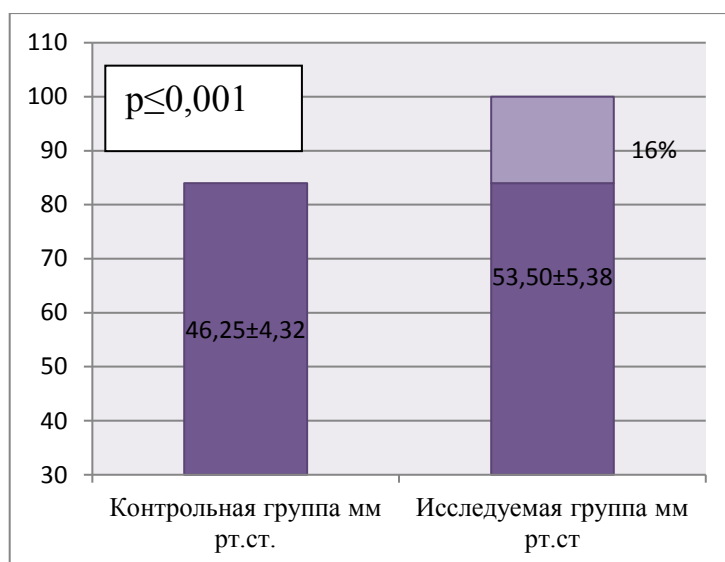


Рисунок 6 - Среднее ПД контрольной и исследуемой групп

В таблице 6 приведены биохимические показатели исследуемой группы, которые статистически значимо отличаются от показателей контрольной группы. В частности, средняя концентрация креатинина на 16,7%, мочевины на 29,1%, АУ

на 66,9% значимо превышали соответствующие показатели в контрольной группе. Это свидетельствует о том, что АГ является предрасполагающим фактором в развитии ХБП. Исходные показатели липидного спектра исследуемой группы в среднем оказались значимо выше аналогичных показателей контрольной группы: уровень ОХС на 11%, ТГ на 33,3%, ХС ЛПНП 30%.

Таблица 6 - Биохимические показатели при исходном обследовании пациентов исследуемой и контрольной групп $M \pm \sigma$ или Me (25, 75 процентиль)

Показатель	Исследуемая группа исходно N=72 человека	Контрольная группа N = 20 человек
Мочевина, ммоль/л	8,31±3,75	5,89±1,09*
Креатинин, мкмоль/л	95,70±29,30	79,7±10,8*
Глюкоза крови, ммоль/л	5,11±1,95	4,72±0,65***
Мочевая кислота, мкмоль/л	369,83±105,29	328,85±68,76***
ОХС, ммоль/л	5,56±1,46	4,95±0,86**
ТГ, ммоль/л	1,95±1,36	1,30±0,38**
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,91±0,91	2,05±0,9*
АУ, мг/ммоль	1,69 (0,57;11,30)	0,56* (0,56;1,13)
По отношению к контрольной группе *p=0,001, **p≤0,05, ***p>0,05		

Представленные показатели структуры миокарда левого желудочка и состояния сосудистой стенки у пациентов исследуемой группы статистически значимо превышают показатели контрольной группы: толщина ЗСЛЖ на 34%, МЖП на 29%, ИММЛЖ на 31,5%, ТИМ на 13,1% и ЛПИ на 3,2%, соответственно (табл. 7). Это свидетельствует о том, что АГ является предрасполагающим фактором в развитии и формировании концентрического ремоделирования и гипертрофии миокарда левого желудочка, сосудистой ригидности и эндотелиальной дисфункции.

Таблица 7 - Результаты инструментальных исследований при исходном обследовании пациентов контрольной и исследуемой групп $M \pm \sigma$ или Me (25, 75 процентиль)

Показатель	Исследуемая группа исходно N=72 человека	Контрольная группа N = 20 человек
Корнельский индекс, мм	14,50 (10;22,25)	16,50*** (14;19,25)
Корнельское произведение, мм/мс	1160 (780;2220)	1280*** (1020;1440)
МЖП, мм	12,88 $\pm$ 3,90	9,14 $\pm$ 1,18*
ЗСЛЖ, мм	13,10 $\pm$ 1,69	8,65 $\pm$ 1,56*
ИММЛЖ, г/м ²	138 (119;186)	94,5* (87,75;101,75)
ТИМ, мм	0,875 $\pm$ 0,093	0,760 $\pm$ 0,060*
ЛПИ	0,92 $\pm$ 0,11	0,95 $\pm$ 0,05*
По отношению к контрольной группе: *p=0,001, **p $\leq$ 0,05, *** p>0,05		

4.2. Анализ нейропсихологического тестирования при исходном обследовании пациентов исследуемой и контрольной групп

С целью нейродиагностического исследования всем пациентам проводили оценку степени нарушений КФ по шкалам MoCA и MMSE. Данные шкалы позволяют проанализировать разносторонние когнитивные сферы: память, внимание, мышление, зрительно-конструктивные навыки, счет, ориентацию, пространственное мышление и восприятие.

В представленной диаграмме (рис. 7) демонстрируется статистически значимая разница ($p \leq 0,001$) показателей КФ. Средние баллы исследуемой группы ниже баллов контрольной группы по шкале МоСА на 6,5%, по шкале MMSE на 5,9%, что подтверждает суждение о том, что АГ является фактором риска в развитии когнитивных дисфункций.

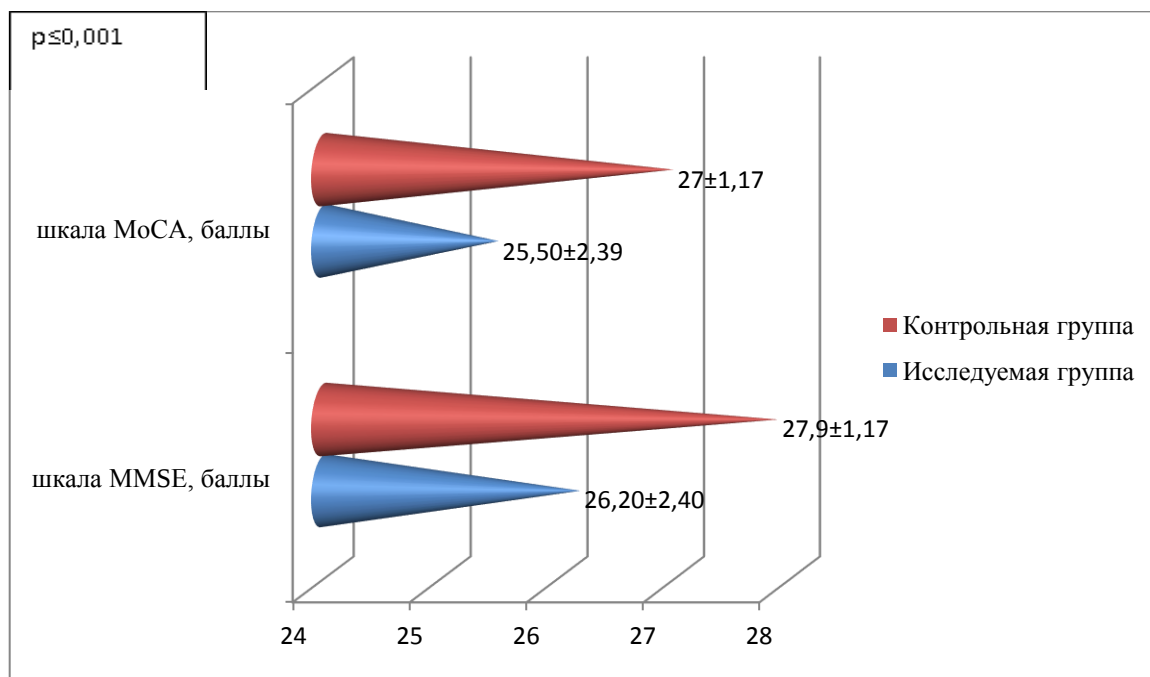


Рисунок 7 - Средний балл по шкалам нейропсихологического тестирования исследуемой и контрольной групп

В исследуемой группе пациентов, согласно шкале MMSE, было выявлено 48 пациентов (66,7%) с КН различной степени выраженности. Из них у 37,5% (18 пациентов), страдающих АГ 2 степени, и у 62,5% (30 пациентов) с АГ 3 степени были КН: из которых 86,7% (26 человека) с предметными КН, 13,3% (4 человека) с деменцией легкой степени. По результатам опросника МоСА было отмечено, что в исследуемой группе у 42 пациентов (58,3%) выявлялись КН: 15 человек (35,7%), страдающих АГ 2 степени, и 27 человек (64,3%), страдающих АГ 3 степени. В тоже время при обследовании пациентов контрольной группы, не страдающих АГ, было выявлено 20% (4 пациента), имеющих додементные КН.

4.3. Клиническая характеристика больных исследуемой группы

Пациенты исследуемой группы в зависимости от степени АГ были распределены в две подгруппы: с АГ 2 и 3 степени, соответственно.

В подгруппе пациентов с АГ 2 степени средний возраст составил $53,3 \pm 5,1$ лет. А в подгруппе с АГ 3 степени - $69,8 \pm 7,2$ лет (таблица 8). Это подтверждает тот факт, что с возрастом и без адекватного лечения тяжесть АГ может прогрессировать, тем самым увеличивая риски поражения органов-мишеней и развития ассоциированных состояний.

Таблица 8 - Средний возраст пациентов в подгруппах с АГ 2-3 степени и контрольной группе

Исследуемая группа в целом N=72	АГ 2 степени N=38	АГ 3 степени N=34	Контрольная группа N=20
64.4±8.8 лет	53,3±5,1 лет	69,8±7,2 лет	62,3±5,6, лет

Как следует из таблицы 9, показатели СМАД в подгруппах пациентов с АГ не имели статистически достоверной разницы, тогда как по показателям СКАД выявлены статистически значимые различия в подгруппах пациентов с АГ 2–3 степени, что подтверждает необходимость включения в анализ показателей СКАД при оценке тяжести АГ.

Рисунок 8 демонстрирует средние показатели домашнего уровня АД в подгруппах АГ 2 и 3 степени. В подгруппе АГ 3 степени средние значения домашнего утреннего уровня САД превышали средний уровень САД у пациентов с АГ 2 степени на 14%, средний уровень ДАД также был достоверно выше на 12% ($p < 0,001$).

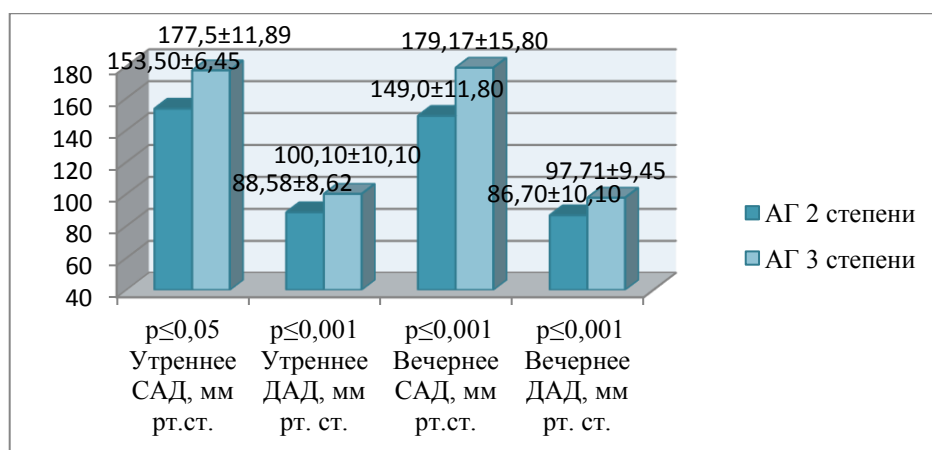


Рисунок 8 - Средние уровни домашнего АД в подгруппах АГ 2 степени и АГ 3 степени

Таблица 9 - Показатели СМАД и СКАД в подгруппах пациентов с АГ 2 и 3 степени

Показатель	АГ 2 степени N=38	АГ 3 степени N=34
Среднее дневное САД, мм рт.ст.	141,70±3,81	151,30±6,50*
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст.	90,40±2,90	96,60±5,90*
Среднее ночное САД, мм рт.ст	124,60±3,94	131,70±5,66*
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст	75,80±4,90	83,83±8,68*
СИ САД, мм рт.ст	12,05±3,58	12,89±3,27*
СИ ДАД, мм рт.ст	16,06±5,14	13,30±6,83*
Среднее суточное САД, мм рт.ст	137,90±4,56	141,98±5,71**
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст	84,50±5,30	88,50±4,75**

Таблица 9 - Продолжение

Показатель	АГ 2 степени N=38	АГ 3 степени N=34
ПД, мм рт.ст.	53,40±5,45	53,48±5,30*
Утреннее домашнее САД, мм рт.ст.	153,50±6,45	177,50±11,89*
Утреннее домашнее ДАД, мм рт.ст.	88,58±8,62	100,10±10,10***
Вечернее домашнее САД, мм рт.ст.	149,0±11,80	179,17±15,80***
Вечернее домашнее ДАД, мм рт.ст.	86,70±10,10	97,71±9,45***
* - $p > 0,05$, ** - $p \leq 0,01$, *** - $p \leq 0,001$		

Из таблицы 10 видно, что показатели лабораторных и инструментальных исследований значимо не отличались в подгруппах пациентов с АГ 2 степени и АГ 3 степени. Средние баллы по шкалам MoCA и MMSE оказались статистически значимо ниже в подгруппе пациентов с АГ 3 степени на 7,7% и 8,7%, соответственно, что свидетельствует о более выраженных когнитивных нарушениях в данной подгруппе ($p \leq 0,001$).

Таблица 10 - Показатели исходных лабораторных, инструментальных исследований, шкал MoCA и MMSE в подгруппах с АГ 2 и 3 степени $M \pm \sigma$ или Me (25, 75 процентиль)

Показатель	АГ 2 степени N=38	АГ 3 степени N=34
Мужчины	18	15
Женщины	20	19
Возраст, лет	53,3±5,1	69,80±7,20*
Мочевина, ммоль/л	5,50±1,80	8,16±3,24*
Креатинин, мкмоль/л	80,00±12,80	108,60±30,65*
Глюкоза крови, ммоль/л	4,34±0,63	5,52±2,24*
Мочевая кислота, мкмоль/л	376,39±78,27	367,2±117*

Таблица 10 - Продолжение

Показатель	АГ 2 степени N=38	АГ 3 степени N=34
ОХС, ммоль/л	5,90±1,61	5,53±1,52*
ТГ, ммоль/л	2,09±1,49	1,89±1,27*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,04±1,13	2,92±0,88*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,398±0,4	1,17±0,35*
АУ, мг/ммоль	1,13 (0,56:11,32)	2,36* (0,56:11,32)
Корнельский индекс, мм	13 (10:23)	15,5* (11:22)
Корнельское произведение, мм/мс	1120 (667:2100)	1350* (865:2275)
МЖП, мм	11,56±2,14	12,8±3,94*
ЗСЛЖ, мм	11,08±1,76	11,15±1,74*
ИММЛЖ, г/м²	136 (114,5:149)	143,50* (120,5:194,5)
ТИМ, мм	0,85±0,11	0,89±0,08*
ЛПИ	0,93±0,07	0,92±0,07*
MMSE, баллы	27,69±1,89	25,29±2,18***
MoCA, баллы	26,81±2,40	24,75±2,37***
* - $p > 0,05$, ** - $p \leq 0,01$;*** - $p \leq 0,001$		

4.4. Анализ ассоциированных клинических состояний в исследуемой группе пациентов с артериальной гипертензией

В исследуемой группе были выделены пациенты с ассоциированными клиническими состояниями, с наличием коморбидной патологии: ИБС, ХБП, СД 2 типа, перенесенным ранее ОНМК ассоциированные с высоким риском развития летальных острых сердечно-сосудистых катастроф. Так, в подгруппе пациентов с АГ 3 степени ИБС документирована у 30 пациентов, ХБП у 16 пациентов, перенесенное ранее ОНМК у 9 пациентов и СД 2 типа у 15 пациентов. В подгруппе пациентов с АГ 2 степени была выявлена ХБП С2 у 7 пациентов.

На диаграммах (рис. 9, рис. 10, рис. 11) представлены показатели фильтрационной способности почек у пациентов с АГ 2 и 3 степени.

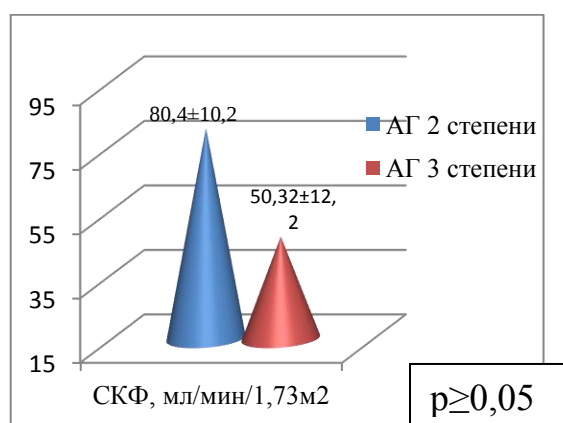


Рисунок 9 - Диаграмма показателей СКФ у пациентов с АГ 2 - 3 степени

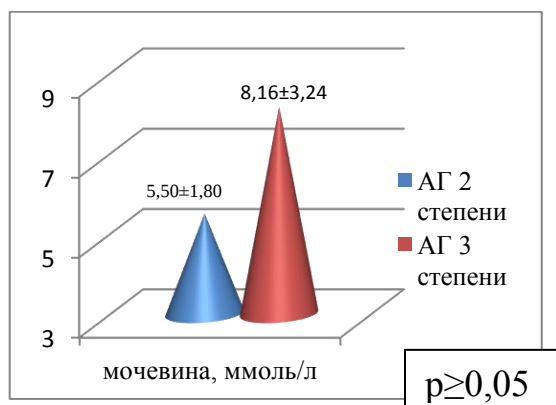


Рисунок 10 - Диаграмма показателей мочевины у пациентов с АГ 2 - 3 степени

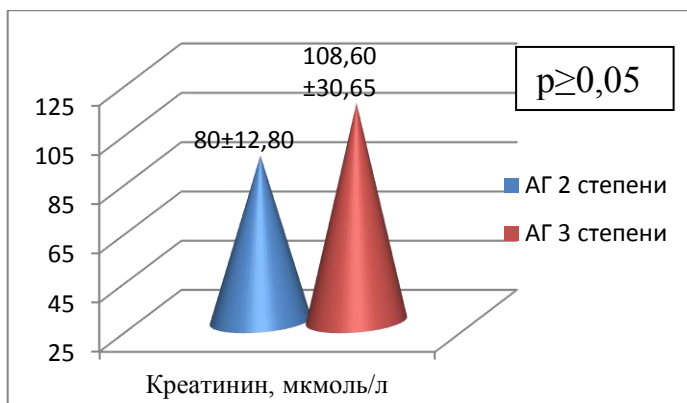


Рисунок 11 - Диаграмма показателей креатинина у пациентов с АГ 2 - 3 степени

При оценке лабораторных и инструментальных показателей пациентов исследуемой группы (рис. 12 - рис. 17) с наличием ассоциированных клинических состояний, отмечаются изменения, характерные для данных заболеваний. Так у пациентов с СД 2 типа уровень глюкозы был выше на 27,4% ($p \leq 0,001$), средний уровень ТГ - на 17,3% выше ($p \leq 0,05$) аналогичных показателей пациентов без СД. СКФ была ниже на 19,2% ($p \leq 0,001$), уровень мочевины выше на 27,5% ($p \leq 0,001$), концентрация креатинина выше на 34,3% ($p \leq 0,001$), АУ выше на 68,5% ($p \leq 0,001$) у больных с ХБП.

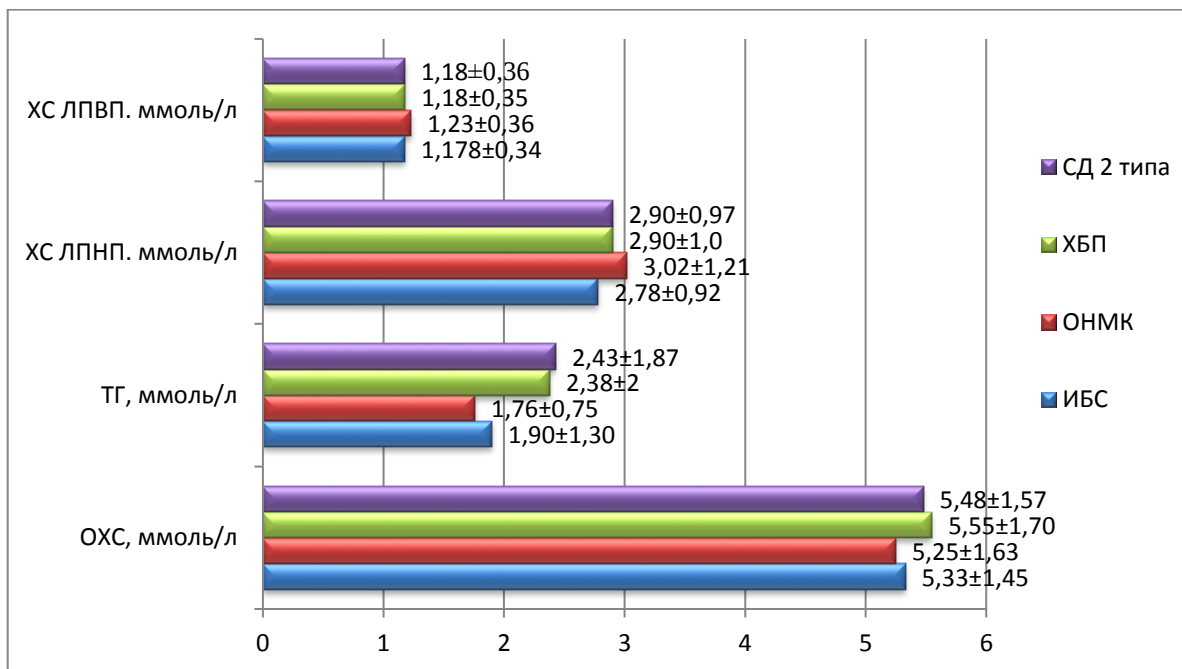


Рисунок 12 - Диаграмма показателей липидного спектра у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

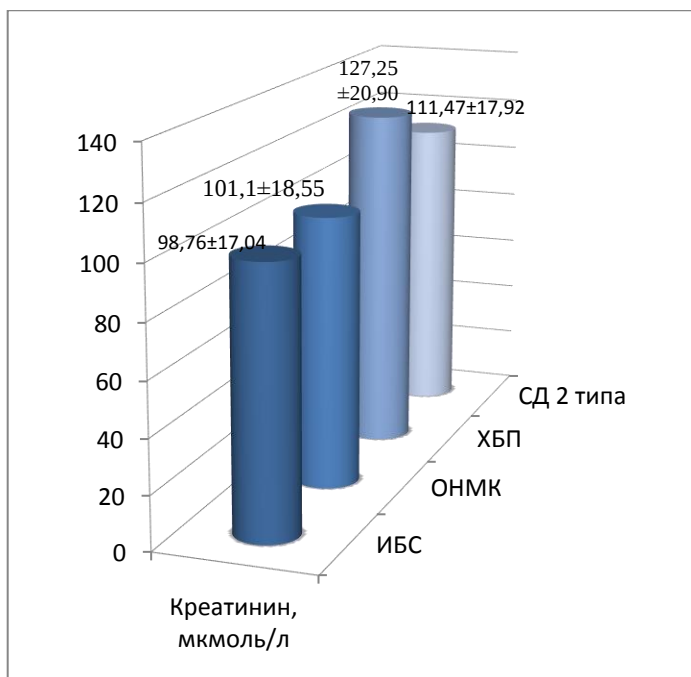


Рисунок 13 - Средний уровень креатинина у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

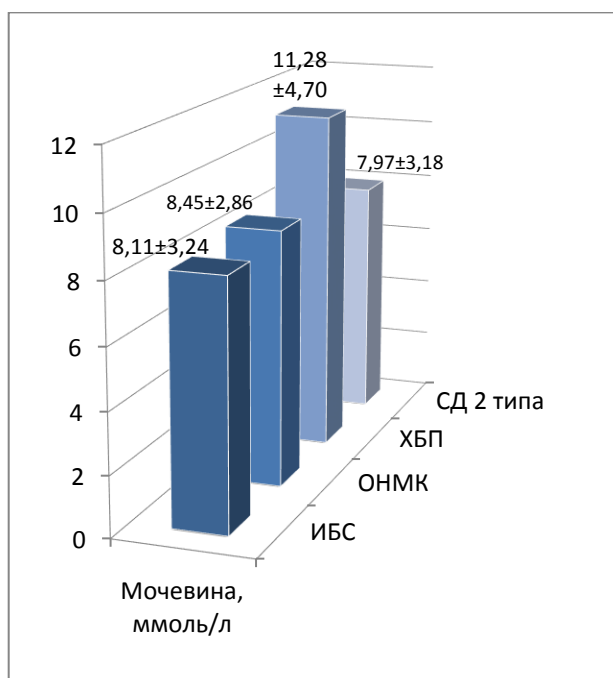


Рисунок 14 - Средний уровень мочевины у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

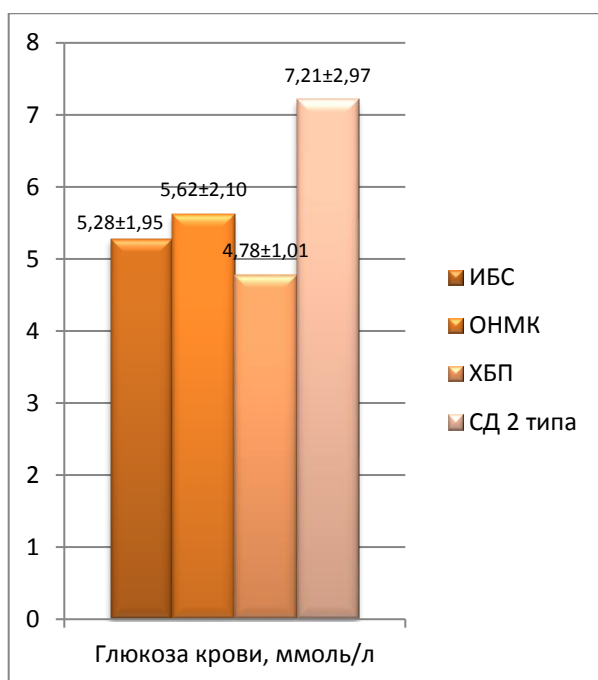


Рисунок 15 - Средний уровень глюкозы у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

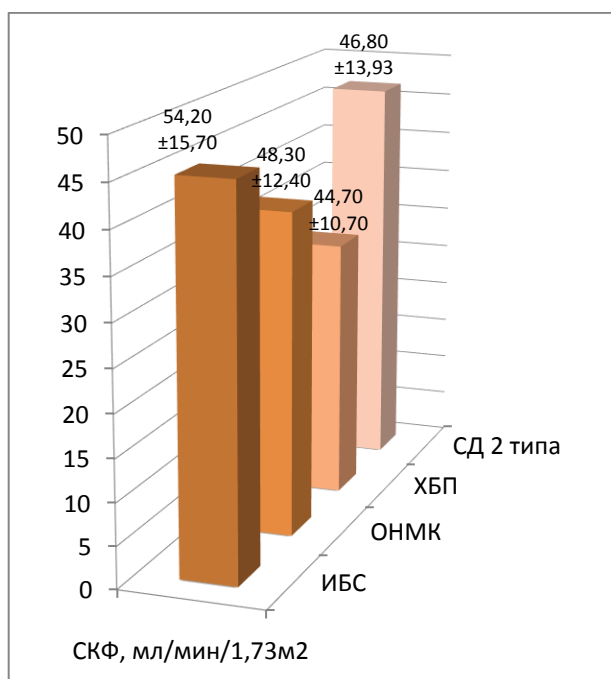


Рисунок 16 - Диаграмма СКФ у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

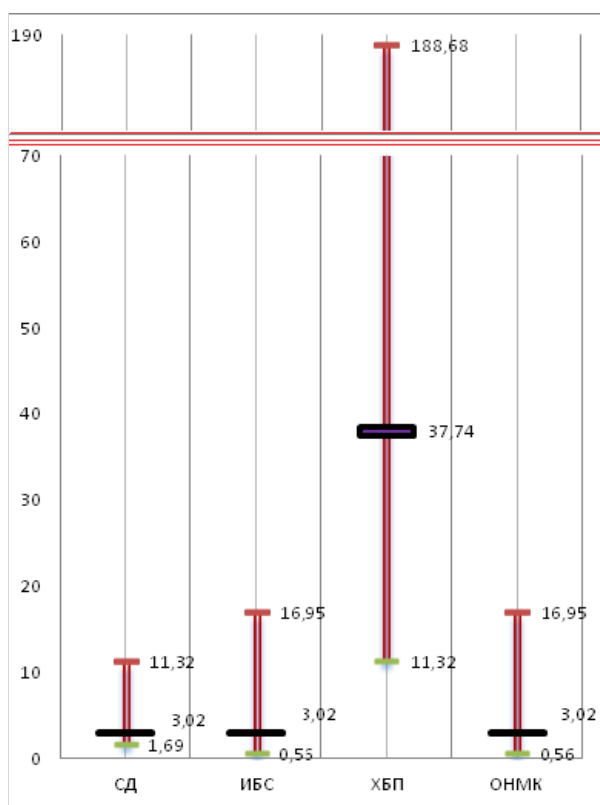


Рисунок 17 - Диаграмма АУ у пациентов с АГ и ассоциированными клиническими состояниями

У пациентов с перенесенным ранее ОНМК отмечаются самые высокие показатели ригидности сосудистой стенки: увеличение ЛПИ на 2,1% ($p \leq 0,05$), ТИМ на 3,3% ($p \leq 0,05$), ПД на 0,9% ($p \leq 0,05$), высокие показатели атерогенного холестерина ХС ЛПНП - на 5,3% ($p \leq 0,05$) больше в сравнении с пациентами без ОНМК в анамнезе (рис. 18). По средним показателям СМАД и СКАД значимых результатов по уровню АД в подгруппах пациентов с ассоциированными состояниями выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 19).

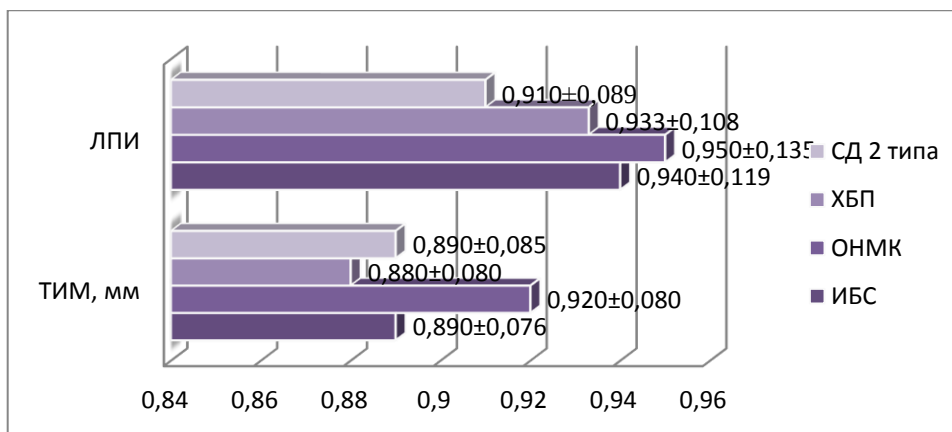


Рисунок 18 - Диаграмма показателей ЛПИ и ТИМ у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

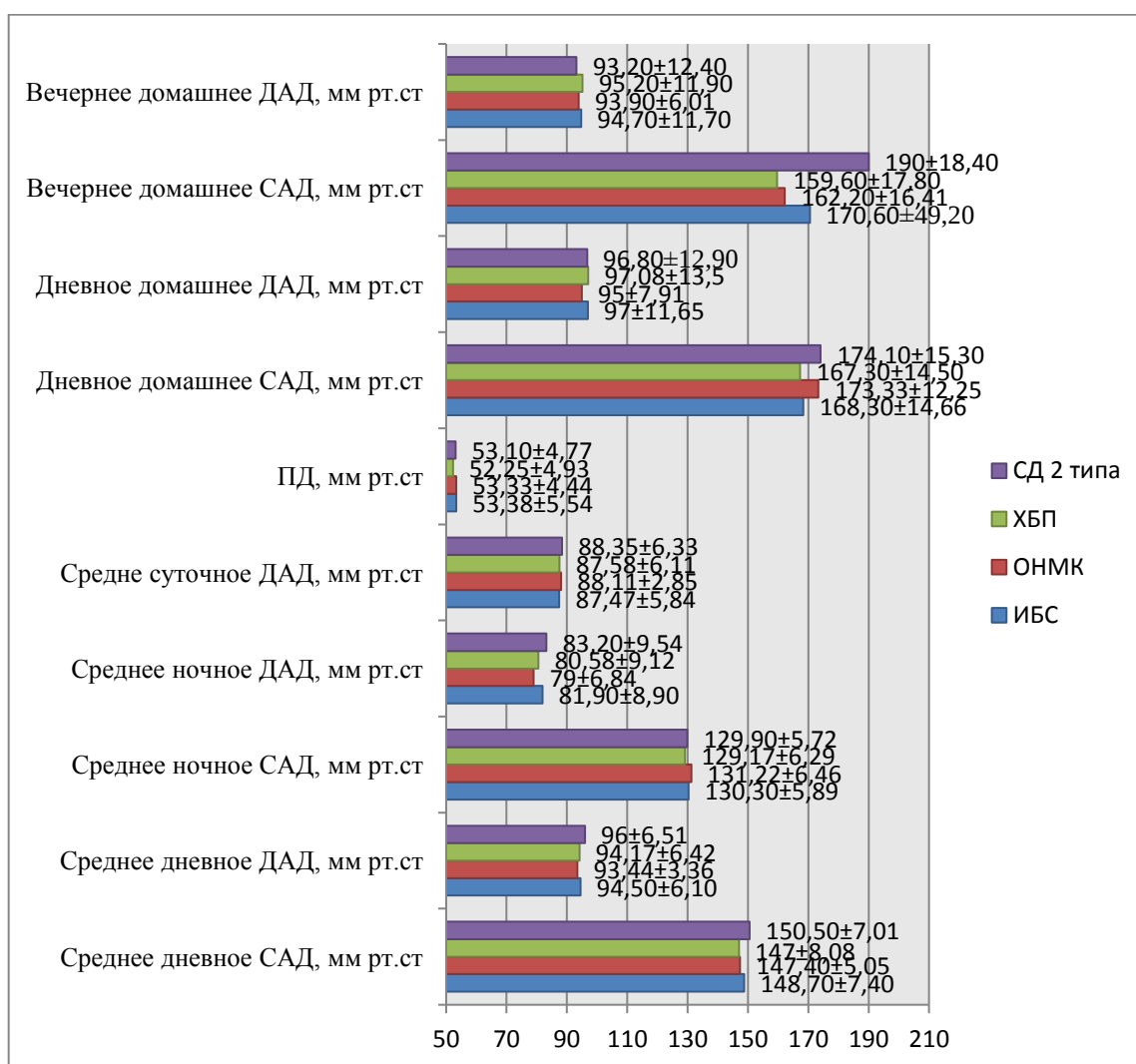


Рисунок 19 - Диаграмма средних показателей уровня АД в подгруппах с ассоциированными клиническими состояниями

По результатам исследований ЭХОКГ и ЭКГ достоверных различий у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями также не отмечалось (табл.11).

Таблица 11 - Показатели структуры миокарда ЛЖ по данным ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями ($p>0,05$) $M\pm\sigma$ или Me (25, 75 процентиль)

	ИБС ($p>0,05$)	Перенесенное ранее ОНМК ($p>0,05$)	ХБП ($p>0,05$)	СД 2 типа ($p>0,05$)
Корнельский индекс, мм	16 (11:22)	20 (15:21)	17 (11,75:23,25)	20 (14:24)
Корнельское произведение, мм/мс	1260 (800:2200)	1650 (1200:2200)	2020 (840:2355)	1600 (960:2280)
МЖП, мм	$11,88\pm3,12$	$12\pm2,35$	$13,04\pm2,926$	$12,80\pm2,67$
ЗСЛЖ, мм	$11,089\pm1,756$	$11,220\pm1,920$	$11,500\pm1,910$	$11,470\pm1,620$
ИМЛЖ, г/м ²	142 (122:186)	153 (119:201)	169,5 (126:201,25)	165 (127:186)

ГМ является органом-мишенью при АГ, диаграмма (рис. 20) демонстрирует самые низкие баллы шкал оценки КФ MoCA и MMSE у пациентов, перенесших ранее ОНМК, среди всех пациентов, имеющих ассоциированные состояния. АГ является независимым фактором риска возникновения когнитивных расстройств, поэтому у больных с АГ необходимо уделять пристальное внимание оценке высшей психической сферы, осуществлять подбор антигипертензивной терапии, обладающей церебропротекторным эффектом.

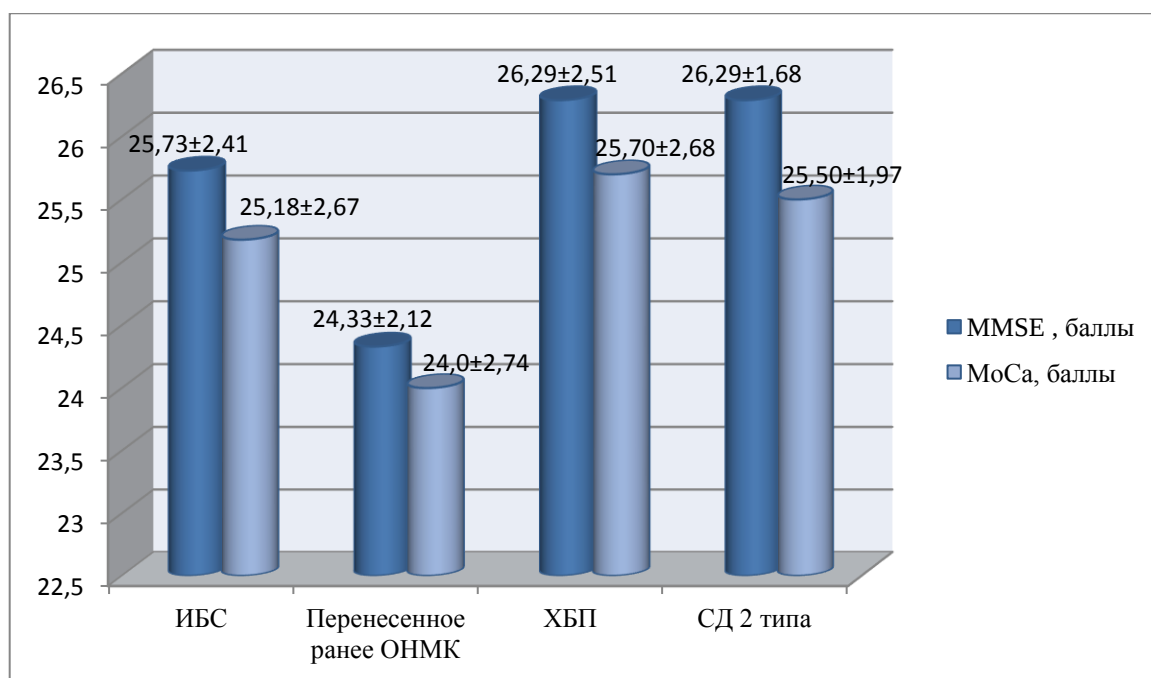


Рисунок 20 - Диаграмма средних показателей КФ у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

В таблице 12 приведены статистически значимые более высокие показатели концентрации глюкозы, ТИМ, уровня АД по данным СМАД и СКАД у пациентов с наличием КН, выявленных по обеим шкалам нейропсихологического тестирования (MoCA и MMSE) в сравнении с показателями пациентов без КН. Следовательно, данные показатели (гипергликемия, утолщение ТИМ, повышение уровня АД выше целевых значений) могут являться факторами риска развития КН у пациентов с АГ 2 – 3 степени.

По результатам корреляционного анализа выявлена корреляционная связь между показателями ТИМ и баллами по шкалам MoCA и MMSE в исследуемой группе, которая была статистически значимой ($p \leq 0,05$), обратной, средней силы ($r = -0,3$). Таким образом, утолщение ТИМ может являться фактором риска развития КН у пациентов с АГ 2-3 степени.

Таблица 12 - Сравнительная характеристика лабораторных, инструментальных показателей и баллов шкал ММСЕ и МОСА у пациентов с АГ в зависимости от наличия/отсутствия КН

Показатели	Нет КН (N=24)	КН (N=42)	Разница %	P<
Возраст	52,90±10,70	68,60±5,90	29,70	0,001
ММСЕ, баллы	28,90±0,75	24,58±1,75	-14,90	0,001
МОСА, баллы	28,30±1	23,50±1,75	-16,96	0,001
Глюкоза крови, моль/л	4,50±1,47	5,38±2,11	19,6	0,05
ТИМ	0,83±0,11	0,90±0,08	8,43	0,01
Среднее дневное САД, мм рт.ст.	144,30±7,29	150,40±6,28	4,23	0,001
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст.	91,70±4,72	96,20±6,26	4,91	0,001
Среднее ночное САД, мм рт.ст.	125,60±6,25	131,70±4,95	4,86	0,001
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст.	77±7,39	82,90±7,97	7,66	0,001
Среднее суточное САД, мм рт.ст.	138,90±5,40	141,60±5,28	1,94	0,05
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст.	84,50±5,17	88,40±4,51	4,62	0,01
Дневное домашнее САД, мм рт.ст.	161,80±14,40	174,20±14,80	7,66	0,01
Дневное домашнее ДАД, мм рт.ст.	91,80±11,60	98,60±9,91	7,41	0,05
Вечернее домашнее САД, мм рт.ст.	155,50±14,10	172,10±17,70	10,68	0,001
Вечернее домашнее ДАД, мм рт.ст.	89,30±11,20	96,60±9,66	8,17	0,05

Таким образом, исходя из представленных результатов сравнительного анализа клинического, лабораторного, инструментального обследования и нейропсихологического тестирования исследуемой и контрольной групп, неоспоримо подтверждается, что АГ является первостепенным фактором риска развития поражения органов-мишеней (эндотелиальной дисфункции, ремоделирования и гипертрофии миокарда ЛЖ, ХБП, КН), что в сочетании с нарушениями липидного обмена приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

В исследуемую группу вошла подгруппа пациентов с АГ 3 степени с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием ассоциированных клинических состояний (ИБС, ХБП, перенесенный ранее ОНМК, СД 2 типа). Особое место занимают пациенты с перенесенным ранее ОНМК, так как имеют высокие показатели сосудистой жесткости (ЛПИ, ТИМ, ПД), высокие показатели атерогенного холестерина (ХС ЛПНП, ОХС) и низкие баллы нейропсихологического тестирования. 48 пациентов исследуемой группы имели КН, диагностированные хотя бы по одной шкале нейропсихологического тестирования. Выявлены более выраженные КН у пациентов с АГ 3 степени. Отмечены факторы риска формирования когнитивных дисфункций, помимо высокого уровня АД, такие как, гипергликемия, утолщение ТИМ ($p < 0,05$). Выявлена обратная статистически значимая средней силы корреляционная связь между ТИМ и выраженностью КН ($r = -0,3$).

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.

5.1. Проводимая терапия пациентов исследуемой группы

Всем пациентам с АГ 2 степени назначали в монотерапии антагонист кальциевых каналов третьего поколения лерканидипин в стартовой дозировке 5-10 мг 1 раз в день, дозы препарата титровались до 20/сутки максимально с интервалом 2, 4 недели в зависимости от показателей домашнего уровня АД и индивидуальной переносимости. Пациентам с АГ 3 степени в дополнение к стартовой терапии назначался ИАПФ эналаприл в суточной дозировке 10 - 40 мг в сутки (максимально). По показаниям, у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями применялись бета-адреноблокаторы (бисопролол 2,5 - 10 мг/сутки); статины (розувастатин 20 мг/сутки); сахароснижающие препараты (метформин 500-1000 мг/сутки); антиагреганты (кардиомагнил 75+15,2 мг/сутки). Средняя доза бисопролола составила $4,66 \pm 2,17$ мг/сутки, розувастатина - $19,4 \pm 11,6$ мг/сутки, кардиомагнила - 75 мг/сутки, метформина - 966 ± 352 мг/сутки.

Всем пациентам с АГ давали жесткие рекомендации по исключению из рациона питания грейпфрутового сока и продуктов питания, богатых насыщенными жирными кислотами, а также по увеличению поступления ненасыщенных жирных кислот, клетчатки, легко усваиваемых углеводов. Основной рацион питания должны были составлять обезжиренные молочные продукты, фрукты, овощи, постные сорта мяса, рыба. Пациентам с АГ 3 степени рекомендации по рациону питания корректировали согласно наличию ассоциированных клинических состояний (СД 2 типа, ХБП).

На диаграмме (рис. 21) представлена динамика уровня АД и достижения целевого АД у пациентов исследуемой группы в течение периода наблюдения. Средняя доза лерканидипина на 2 неделе лечения составила $17,8 \pm 4,20$ мг/сут., на

4 неделе - $18,3 \pm 3,75$ мг/сут., к концу исследования пациенты получали препарат в дозе $18,3 \pm 3,75$ мг/сут. Средняя доза эналаприла составила: на 2 неделе $18,4 \text{ мг} \pm 5,54 \text{ мг/сут.}$, на 4 неделе $24,4 \pm 10,46$ мг/сут., к концу исследования $26,4 \pm 10,6$ мг/сут. С учетом титрации дозировки на второй неделе 38% и на 4 неделе 69% пациентов достигли целевого уровня АД, при этом 38 пациента (52,8%) получали лерканидипин в качестве монотерапии, 34 пациентов (47,2%) в составе комбинированной терапии. Необходимо также отметить, что 100% пациентов вели дневник СКАД.

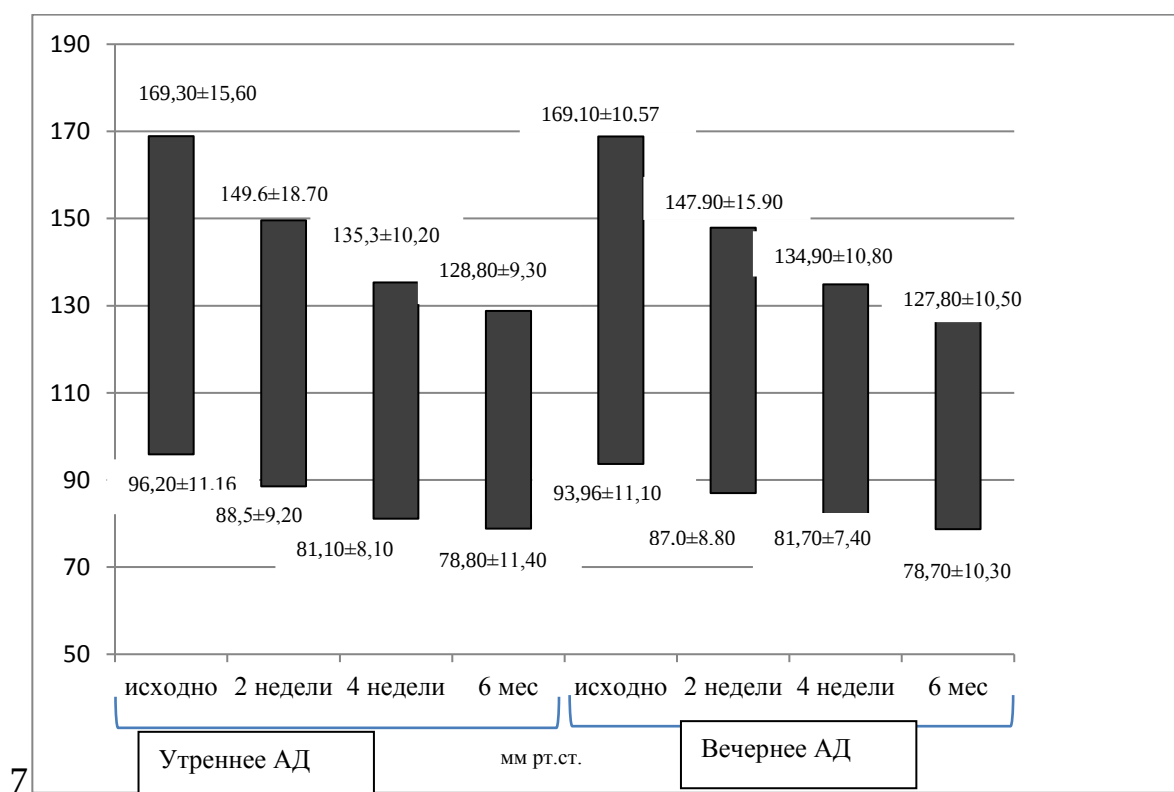


Рисунок 21 - Диаграмма динамики уровня АД на 2 неделе, 4 неделе и 6 месяце от начала терапии в исследуемой группе пациентов

5.2. Динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей на фоне лечения в исследуемой группе

В таблице 13 представлены сводные результаты динамики АД, ПД и ЛПИ у 72 пациентов с АГ, обследуемых до и через 6 месяцев после лечения.

Таблица 13 - Показатели СМАД, СКАД, ПД и ЛПИ в исследуемой группе пациентов исходно и через 6 месяцев лечения

Показатель	Исходно М±σ, [95% ДИ]	Через 6 месяцев М±σ, [95% ДИ]	Р
Среднее дневное САД, мм рт.ст.	148,00±7,40 [146,30; 149,70]	124±9,60 [121,80; 126,30]	<0,001
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст.	94,50±6,00 [93,10; 95,90]	77,40±13,30 [74,30; 80,43]	<0,001
Среднее ночное САД, мм рт.ст.	129,30±6,20 [127,80; 130,70]	109,30±10,20 [106,90; 111,60]	<0,001
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст.	81,10±5,60 [79,10; 83,10]	62,90±8,0 [61,10; 64,70]	<0,001
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	140,60±5,70 [139,20; 141,90]	122,50±5,40 [121,20; 123,70]	<0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	87,00±5,40 [85,80; 88,30]	71±7,05 [69,40; 72,60]	<0,001
ПД, мм рт.ст.	53,50±5,38 [52,30; 54,80]	51,40±5,83 [50,10; 52,80]	<0,01
Утреннее домашнее САД, мм рт.ст.	169,30±15,60 [165,70; 172,90]	128,80±9,30 [126,60; 130,90]	<0,001
Утреннее домашнее ДАД, мм рт.ст.	96,20±11,16 [93,60; 98,80]	78,80±11,40 [76,20; 81,40]	<0,001

Таблица 13 - Продолжение

Вечернее домашнее САД, мм рт.ст	169,10±10,57 [159,70;178,50]	127,80±10,50 [125,30;130,20]	<0,001
Вечернее домашнее ДАД, мм рт.ст.	93,96±11,10 [91,40; 96,50]	78,70±10,30 [76,30; 81,10]	<0,001
ЛПИ	0,92±0,11 [0,92; 0,97]	0,95±0,12 [0,89; 0,94]	<0,05

Все пациенты, включенные в программу исследования, дошли до ее окончания, ни у одного из пациентов не было отмечено побочных эффектов на фоне проводимой терапии.

Как видно из таблицы 13, к моменту завершения исследования по данным СМАД и СКАД наблюдалось статистически значимое снижение цифр АД. При этом у всех пациентов основной группы достигнутые уровни АД не превышали 135/85 мм рт. ст. По результатам СМАД средний уровень САД и ДАД в дневное время суток снизился на 16% и 18% по сравнению с исходными показателями, соответственно. Средний уровень САД и ДАД ночью снизились на 15% и 22%. Показатели СКАД на фоне терапии значимо снизились к концу исследования, в дневное время суток уровень САД/ДАД снизился на 24% и 18%, а вечерние показатели САД/ДАД - снизились на 24% и 16%. К концу исследования с высокой степенью достоверности отмечалось снижение показателей жесткости сосудистой стенки, доклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки, ЛПИ на 3% и ПД на 4% от исходного уровня (рис. 22). Вследствие чего можно сделать вывод о том, что терапия лерканидипином является высоко эффективной в лечении больных с АГ 2-3 степени, как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ, обладает возможностью вазопротекции и снижения риска макрососудистых осложнений. Показатели ТИМ за 6 месяцев терапии не претерпели существенной динамики, что вероятно связано с коротким периодом наблюдения.

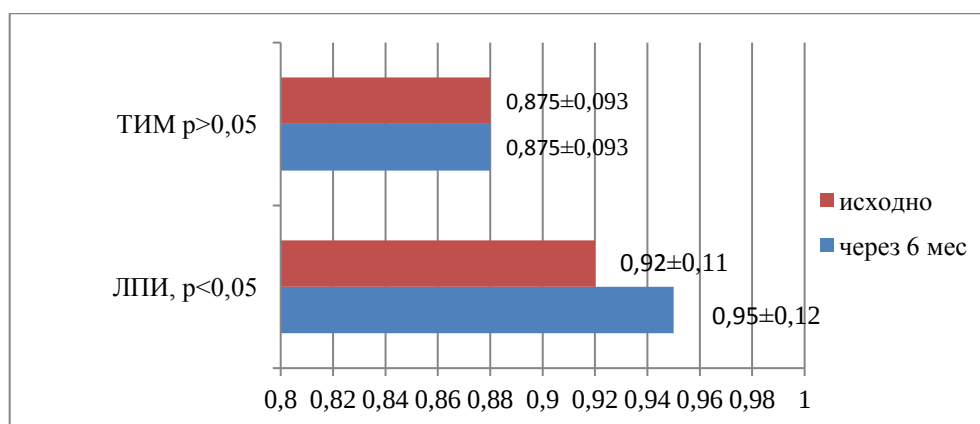


Рисунок 22 - Диаграмма динамики ЛПИ и ТИМ у пациентов исследуемой группы исходно и через 6 месяцев терапии

Динамика биохимических показателей в исследуемой группе пациентов с АГ 2-3 степени до и после лечения представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Динамика биохимических показателей исходно и на фоне лечения у пациентов исследуемой группы М±σ или Ме (25, 75 перцентиль)

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев
Мочевина, ммоль/л	8,31±3,75	8,07±3,62*
Креатинин, мкмоль/л	95,70±29,30	92,75±25,80**
Глюкоза крови, ммоль/л	5,11±1,95	5,26±1,52*
Мочевая кислота, мкмоль/л	369,83±105,29	373,69±87,37*
ОХС, ммоль/л	5,56±1,46	5,04±0,72***
ТГ, ммоль/л	1,95±1,36	1,82±1,17*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,91±0,91	2,5±0,70**
АУ, мг\ммоль	1,69 (0,57;11,30)	1,13*** (0,56;3)
СКФ мл/мин/1,73м ²	66,40±15,30	72,40±17,70**
* - статистически незначимы p>0,05; ** - статистически значимы p≤0,001; *** - статистически значимы p≤0,01.		

В конце исследования произошли статистически значимые положительные изменения в виде снижения уровня концентрации креатинина на 3,2%, что

сопровождалось значимым повышением СКФ на 9 % (рис. 23). Это демонстрирует улучшение фильтрационной способности почек. Также отмечено снижение показателей липидного спектра: уровень ОХС снизился на 9,35%, уровень атерогенного ХС ЛПНП - на 13,7% от исходных показателей. Со стороны уровня глюкозы крови, мочевой кислоты и мочевины статистически значимых различий не выявлено. Лерканидипин, ввиду отсутствия достоверного ухудшения биохимических показателей крови, можно охарактеризовать, как метаболически нейтральный антагонист кальциевых каналов третьего поколения, способный улучшать липидный спектр крови, снижать уровень атерогенного холестерина, улучшать фильтрационную функцию почек при АГ 2 - 3 степени.

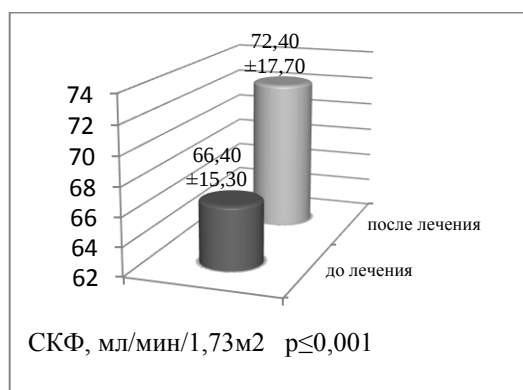


Рисунок 23 - Диаграмма динамики СКФ исходно и через 6 месяцев терапии в группе исследования в целом

Органопротективное свойство лерканидипина в виде достоверного снижения АУ на 33,1% от исходного уровня ($p \leq 0,001$), показателя генерализованного поражения микрососудистого русла, раннего предиктора поражения почек и показателя эндотелиальной дисфункции продемонстрировано в таблице 14.

За 6 месяцев исследования статистически значимой динамики со стороны показателей ИММЛЖ, толщины МЖП и ЗСЛЖ, Корнельского индекса и Корнельского произведения отмечено не было, наиболее вероятно за счет короткого периода наблюдения (табл. 15).

Таблица 15 - Динамика показателей структуры миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ и ЭКГ исходно и через 6 месяцев терапии в исследуемой группе пациентов $M \pm \sigma$ или Me (25, 75 процентиль)

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев	P
Корнельский индекс, мм	14,50 (10:22,25)	14,50 (10:22,50)	>0,05
Корнельское произведение, мм/мс	1160 (780:2220)	1160 (780:2220)	>0,05
МЖП, мм	12,88±3,9	11,76±2,3	>0,05
ЗСЛЖ, мм	13,1±16,9	12,3±1,6	>0,05
ИИМЛЖ, г/м ²	138 (119:186)	136 (115:176)	>0,05

У пациентов в конечной точке исследования выявлено статистически значимое улучшение показателей КФ - по данным шкал опросников уровень баллов MMSE снизился на 2,6%, МОСА на 1,5% ($p \leq 0,001$), что может быть объяснено нейропротективной способностью лерканидипина при лечении АГ 2-3 степени. (рис. 24)

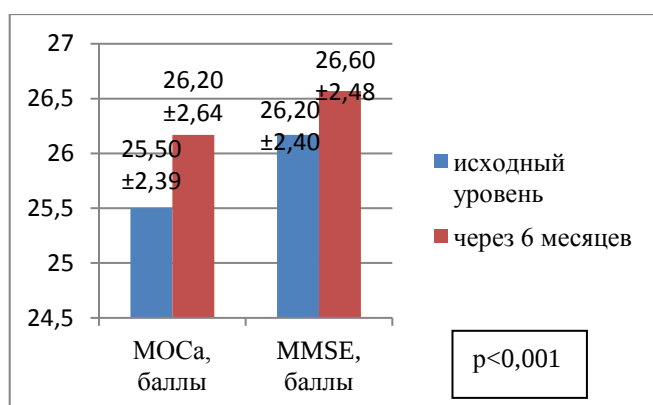


Рисунок 24 - Диаграмма динамики показателей MMSE и МоСА в группе исследования на фоне лечения

Также были проанализированы результаты КТ ГМ у 48 пациентов с КН, из них 18 человек с АГ 2 степени и 30 – с АГ 3 степени. У 9 пациентов, перенесших

ОНМК, на фоне лейкоареоза выявлено наличие кистозно-глиозных изменений, располагающихся в зоне соответствующего пораженного бассейна, также у 7 пациентов (14,6%) из группы АГ 3 степени имелись лакунарные кистозно-глиозные очаги в подкорковых ядрах. У 10 пациентов – 20,8% отмечались признаки заместительной гидроцефалии на фоне дистрофического процесса головного мозга, церебральной и cerebellarной атрофии. У 30 – 62,5% пациентов имелись признаки лейкоареоза. У 9 человек – 18,8 % (все из группы АГ 2 степени) патологических изменений со стороны головного мозга не отмечалось.

5.3. Результаты лечения в подгруппах пациентов с артериальной гипертензией 2 - 3 степени

В конце исследования на фоне монотерапии у пациентов с АГ 2 степени была отмечена статистически значимая положительная динамика лабораторных и инструментальных показателей на фоне лечения лерканидипином. К концу исследования все пациенты достигли целевого уровня АД по данным СМАД и СКАД (табл. 16).

Таблица 16 - Результаты динамики лабораторных и инструментальных исследований в подгруппе пациентов с АГ 2 степени исходно и через 6 месяцев терапии $M \pm \sigma$ или Me (25, 75 процентиль)

Показатель	Исходно	В конце лечения	Разница, %
Возраст, лет	53,30 $\pm$ 5,10		
Креатинин, мкмоль/л	80,0 $\pm$ 12,80	74,60 $\pm$ 7,60*	6,75
Глюкоза крови, ммоль/л	4,34 $\pm$ 0,63	4,85 $\pm$ 0,75**	11,75
ОХС, ммоль/л	5,90 $\pm$ 1,61	5,31 $\pm$ 0,57***	10.0

Таблица 26 – Продолжение

Показатель	Исходно	В конце лечения	Разница, %
СКФ, мл/мин/1,73м ²	80,40±10,20	86,20±8,40**	6,73
ТГ, ммоль/л	2,09±1,49	1,86±1,07*	11,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,04±1,13	2,68±0,81***	11,80
АУ, мг\ммоль	1,13 (0,56:11,32)	0,56* (0,56:3,02)	50,44
ЛПИ	0,93±0,07	0,94±0,08*	1,10
MMSE, баллы	27,69±1,89	28,19±1,81**	1,81
МоСА, баллы	26,81±2,40	27,69±2,38***	3,28
Среднее дневное САД, мм рт.ст.	141,70±3,81	117,40±9,40***	17,20
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст.	90,40±2,90	71,90±6,57***	20,50
Среднее ночное САД, мм рт.ст.	124,60±3,94	103,0±9,30***	17,34
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст.	75,80±4,90	58,20±4,08***	23,20
Средне суточное САД, мм рт.ст.	137,90±4,56	121,30±6,02***	12,04
Средне суточное ДАД, мм рт.ст.	84,50±5,30	68,15±5,74***	19,30
ПД, мм рт.ст.	53,40±5,45	52,10±5,10*	2,40
СИ САД,%	12,05±3,58	12,29±2,40*****	1,95
СИ ДАД,%	16,06±5,14	18,86±4,49*****	14,85

Таблица 36 – Продолжение

Показатель	Исходно	В конце лечения	Разница, %
Среднее дневное домашнее САД, мм рт.ст.	153,50±6,45	121,50±6,13***	20,20
Среднее дневное домашнее ДАД, мм рт.ст.	88,58±8,62	69,60±9,99***	21,40
Среднее вечернее домашнее САД, мм рт.ст.	149,0±11,80	122,30±13,06***	17,90
Среднее вечернее домашнее ДАД, мм рт.ст.	86,70±10,10	71,50±9,25***	17,50
*- p≤0,05,** - p≤0,01;***-p≤0,001; ****-p>0.05- по отношению к исходным показателям.			

В подгруппе пациентов с АГ 2 степени среднедневные показатели САД снизились от исходного уровня на 17,2%, ДАД на 20,5%, средненочные показатели САД уменьшились на 17,34%, ДАД 23,2 % в сравнении с исходными результатами. Средние показатели домашнего уровня САД уменьшились на 20,2%, ДАД на 21,4%, средневечерние домашние показатели САД снизились на 17,9%, ДАД на 17,5% (рис. 25).

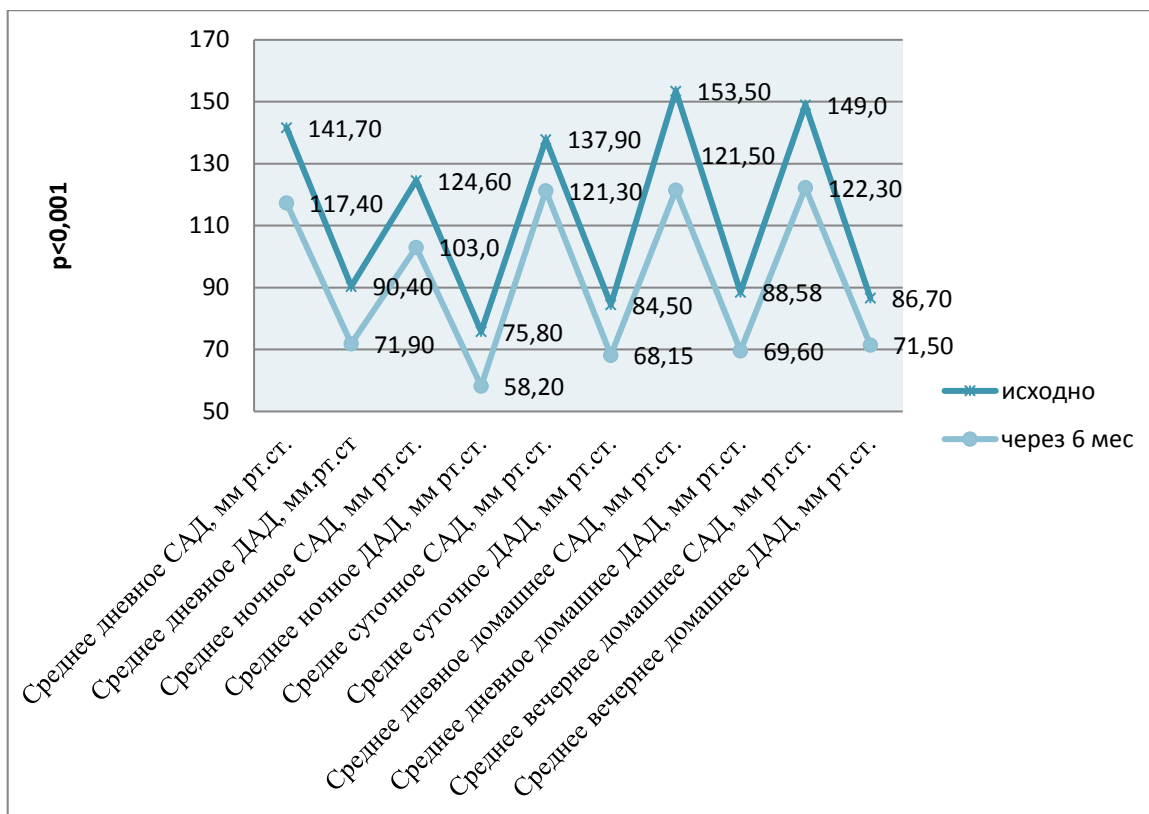


Рисунок 25 - Диаграмма динамики уровня АД по данным СМАД исходно и через 24 недели терапии в подгруппе пациентов с АГ 2 степени

В липидном спектре крови у пациентов с АГ 2 степени выявлена достоверная положительная динамика показателей, средний уровень ХС ЛПНП снизился от исходного уровня на 11,8%, ОХС на 10%. (рис. 26).

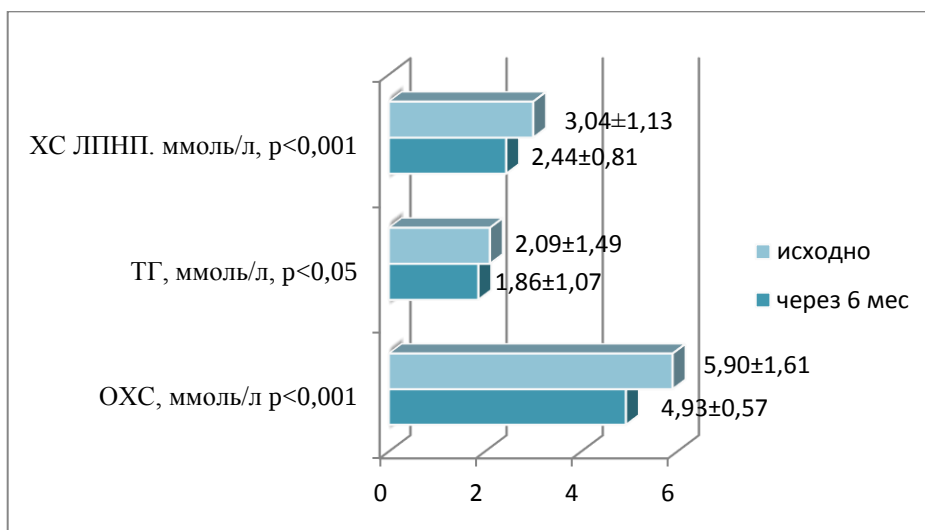


Рисунок 26 - Диаграмма динамики уровня липидного спектра исходно и через 6 месяцев лечения в подгруппе пациентов с АГ 2 степени

Показатель раннего поражения почек и признак эндотелиальной дисфункции - АУ у пациентов с АГ 2 степени уменьшился на 50,4% ($p < 0,05$) (таб. 16).

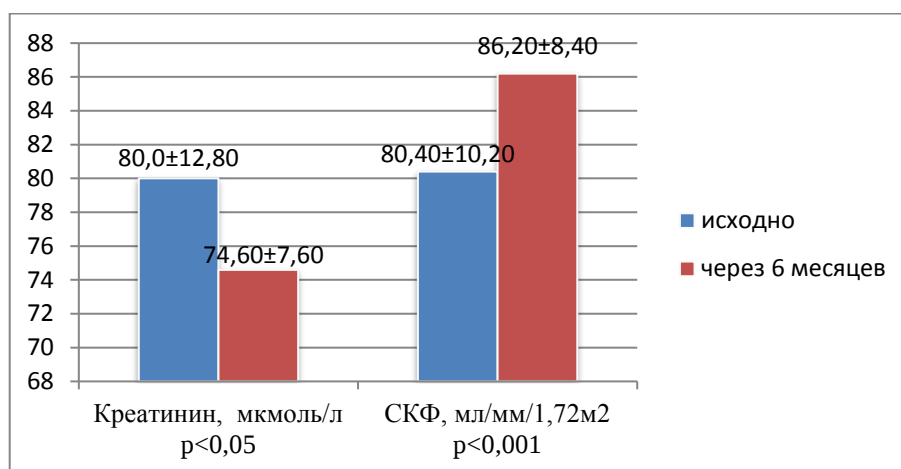


Рисунок 27 - Диаграмма динамики уровня креатинина и СКФ исходно и на фоне терапии у пациентов с АГ 2 степени

У пациентов с АГ 2 степени, произошло достоверное улучшение показателей функционального состояния почек. Концентрация креатинина снизилась от исходного уровня на 6,75%, с одновременным повышением СКФ на 6,73% к концу исследования.

В показателях когнитивной сферы у пациентов с АГ 2 степени (рис. 28), выявлены статистически значимые положительные результаты, баллы шкал МоСа увеличились к концу наблюдения на 3,3%, MMSE на 1,8%.

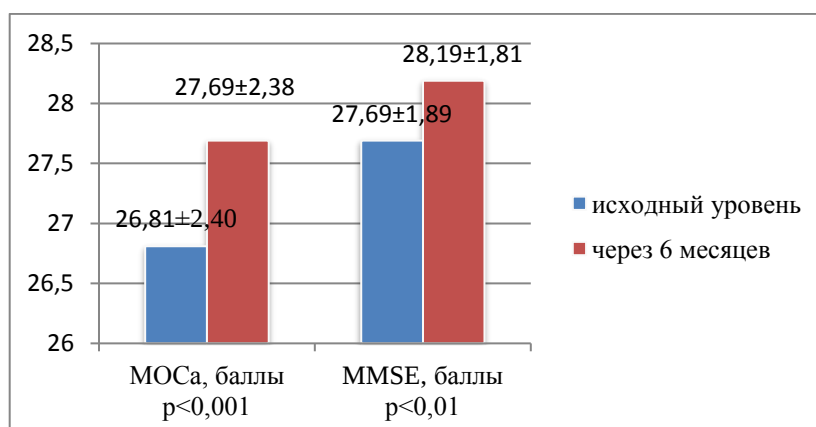


Рисунок 28 - Диаграмма баллов шкалы МоСа и MMSE исходно и через 6 месяцев терапии в подгруппе пациентов с АГ 2 степени

Пациенты с АГ 3 степени получали комбинированную терапию, на фоне которой через 6 мес. отмечались статистически значимые улучшения показателей СМАД в виде снижения уровня ежедневных показателей САД на 15,9%, ДАД на 17,1%. Средненочные показатели САД уменьшились от исходного уровня на 14,8%, ДАД - на 22,2%. Показатели СКАД также значимо уменьшились к концу исследования. Среднедневные показатели САД снизились на 25,4%, ДАД на 16,4%, средние ночные домашние показатели САД снизились на 27,1%, ДАД на 15,5%. К концу исследования на фоне комбинированной терапии лерканидипином и эналаприлом высоко достоверно улучшились показатели ригидности сосудистой стенки - ЛПИ увеличился на 3,3%, ПД уменьшилось на 5,4%.

В лабораторных показателях так же отмечали статистически значимые улучшения показателей в виде снижения уровня азотистых оснований - уровня мочевины на 3,7%, концентрации креатинина на 11,3 %, что сопровождалось увеличением СКФ на 12,3%. Отмечено уменьшение ХС ЛПНП на 16,1%, достоверно улучшились показатели эндотелиальной дисфункции, АУ снизилась на 52,11 % от исходных показателей. В подгруппе пациентов с АГ 3 степени показатели КФ претерпели статистически значимые улучшения, в конце 6 месяца терапии баллы шкал МоСА увеличились на 2,3%, MMSE на 1,4%. (табл. 17).

Таблица 17 - Динамика лабораторных и инструментальных исследований в подгруппе пациентов с АГ 3 степени $M \pm \sigma$ или Me (25, 75 процентиль)

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев
Возраст, лет	69,80±7,20	
Мочевина, ммоль/л	8,16±3,24	7,86±2,98*
Креатинин, мкмоль/л	108,60±30,65	96,29±26,97**
СКФ, мл/мин/1,73м ²	50,32±12,2	56,5±16,23**
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,92±0,88	2,45±0,68***

Таблица 17 - Продолжение

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев
АУ, мг/ммоль	2,36 (0,56:11,32)	1,13* (0,56:3,02)
ЛПИ	0,92±0,072	0,95±0,124**
MMSE, баллы	25,29±2,18	25,65±2,37***
MoCA, баллы	24,75±2,37	25,31±2,37**
Среднее дневное САД, мм рт.ст.	151,30±6,50	127,30±7,70***
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст.	96,60±5,90	80,10±14,90***
Среднее ночное САД, мм рт.ст.	131,70±5,66	112,25±9,20***
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст.	83,83±8,68	65,20±8,47***
СИ САД, мм рт.ст.	12,89±3,27	11,90±3,05*
СИ ДАД, мм рт.ст.	13,30±6,83	17,56±8,50*
Среднее суточное САД, мм рт.ст.	141,98±5,71	122,96±4,90***
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст.	88,50±4,75	72,40±7,29***
ПД, мм рт.ст.	53,48±5,30	50,60±6,07***
Среднее дневное домашнее САД, мм рт.ст.	177,50±11,89	132,50±8,38***
Среднее дневное домашнее ДАД, мм рт.ст.	100,10±10,10	83,65±8,55***
Среднее вечернее домашнее САД, мм рт.ст.	179,17±15,80	130,60±7,27***
Среднее вечернее домашнее ДАД, мм рт.ст.	97,71±9,45	82,60±8,44***
*- p≤0,05,** - p≤0,01;***-p≤0,001; ****-p>0.05- по отношению к исходным показателям.		

Таким образом, лерканидин как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ является высокоэффективным препаратом в лечении пациентов с АГ 2-3 степени, с возможностью плеiotропной органопротекции у данной категории пациентов.

5.4. Динамика показателей лабораторных и инструментальных исследований исходно и через 6 месяцев лечения у пациентов с артериальной гипертензией 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями.

Оценивая динамику показателей АД у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями, прослеживается статистически значимая положительная динамика уровня АД по данным СМАД и СКАД.

В подгруппе ИБС среднедневные показатели САД снизились от первоначального уровня на 15,6% ($p<0,001$); ДАД на 18,2 % ($p<0,001$); средние ночные показатели САД на 14,8% ($p<0,001$); ДАД на 21,5% ($p<0,001$). Показатели СКАД, средние дневные домашние показатели САД, снизились на фоне терапии на 22,8% ($p<0,001$); ДАД на 18,1% ($p<0,001$); средние вечерние показатели домашнего уровня АД снизились на 24,6% САД ($p<0,001$), и на 16,6% ДАД ($p<0,001$).

В подгруппе пациентов с СД 2 типа, показатели среднедневного уровня САД снизились на 18% ($p<0,001$), ДАД на 21,8% ($p<0,001$); средненочные показатели САД уменьшились на 16,4% ($p<0,001$). Среднее дневное домашнее САД снизилось на 26,4% ($p<0,001$); ДАД на 15,8% ($p<0,001$); среднее вечернее домашнее САД снизилось на 33,4% ($p<0,01$); ДАД на 14,5% ($p<0,01$).

В подгруппе пациентов с перенесенным ранее ОНМК показатели среднедневного уровня САД по данным СМАД снизились на 15,7% ($p<0,001$); ДАД на 18,5% ($p<0,001$); средненочные показатели САД на 17% ($p<0,001$); ДАД на 21% ($p<0,01$); среднедневные домашние показатели САД снизились на 25,6% ($p<0,001$); ДАД на 16,4% ($p<0,001$); средневечерние показатели САД уменьшились на 20,5% ($p<0,01$); ДАД на 14,2% ($p<0,001$).

В подгруппе пациентов с ХБП среднедневные показатели САД снизились на 15,9% ($p<0,001$); ДАД на 19,7% ($p<0,001$); средненочные показатели САД на

15,2% ($p<0,001$); ДАД на 21,2% ($p<0,001$). Среднедневные домашние показатели САД снизились на 22,3% ($p<0,001$); ДАД на 20,2% ($p<0,001$); средневечерние домашние показатели уровня САД уменьшились на 20,7% ($p<0,001$); ДАД на 18,6% ($p<0,001$).

Данная характеристика динамики показателей уровня АД в течение суток позволяет утверждать, что комбинированная терапия лерканидипином и эналаприлом высокоэффективна у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями.

Так же при оценке динамики показателей в конце лечения по всем подгруппам пациентов с ассоциированными клиническими состояниями прослеживалась положительная значимая динамика снижения уровня атерогенного холестерина. В подгруппе ХБП средний уровень ХСЛПНП снизился на фоне терапии на 18,6% ($p<0,001$); в подгруппе ИБС на 16,2% ($p<0,001$); в подгруппе ОНМК на 17,5% ($p<0,05$); в подгруппе СД 2 типа на 14,5% ($p<0,05$) (рис. 29).

В конце исследования произошло статистически значимое улучшение фильтрационной способности почек, у пациентов с АГ 3 степени и ХБП СКФ увеличилась на 10,1% ($p<0,001$), у пациентов с ИБС на 6,5% ($p<0,05$), и у пациентов с перенесенным ранее ОНМК на 11,1% ($p<0,05$) на фоне терапии. Однако в группе с СД 2 типа улучшения функционального состояния почек не произошло на фоне проводимой терапии, вероятно ввиду многофакторного поражения выделительной функции почек, с одной стороны, обусловленного влиянием высокого уровня АД, с другой стороны - высоким уровнем гликемии, а также вследствие короткого периода наблюдения (рис. 30).

Оценивая динамику изменения КН у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями, необходимо отметить положительные статистически значимые улучшения баллов шкал МоСА и MMSE, в подгруппе ХБП баллы шкал МоСА увеличились на 1,7% ($p<0,05$); MMSE на 1,4% ($p<0,001$). В подгруппе ИБС баллы шкал МоСА увеличились на 2% ($p<0,05$). MMSE на 1,8% ($p<0,001$). У

пациентов с СД 2 типа баллы шкал MoCA увеличились на 2,4% ($p<0,01$), MMSE на 1,3% ($p<0,05$). Однако в подгруппе пациентов с перенесенным ранее ОНМК достоверных улучшений показателей КФ не произошло. Это говорит о необходимости контроля уровня АД у пациентов с АГ 2 - 3 степени для защиты ГМ, как одного из органов-мишеней АГ. Поскольку при развитии органического поражения ГМ регресс КН становится невозможным (рис. 31, рис. 32).

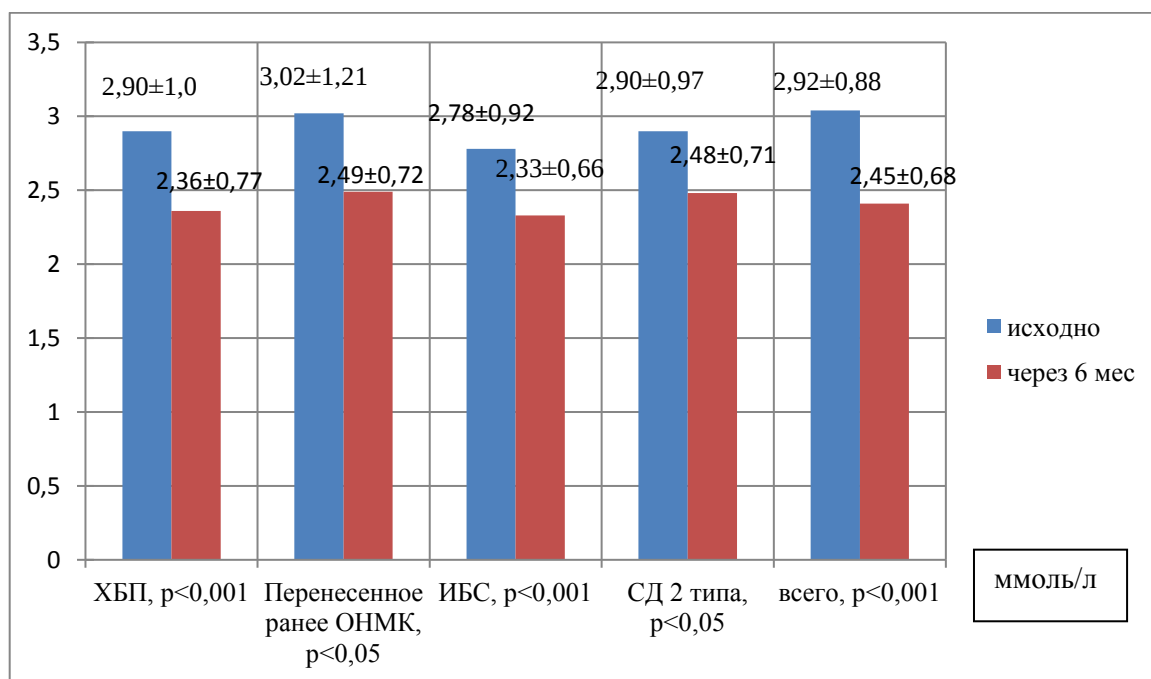


Рисунок 29 - Диаграмма динамики уровня ХС ЛПНП исходно и через 6 месяцев терапии у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

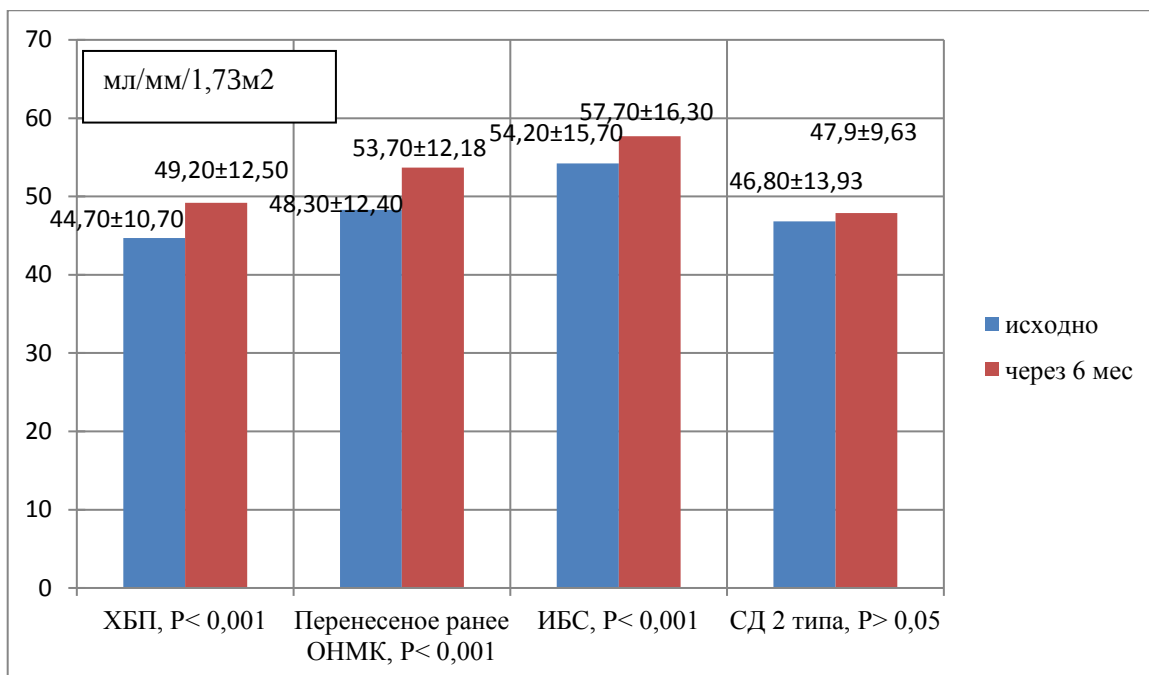


Рисунок 30 - Диаграмма динамики СКФ исходно и через 6 месяцев терапии у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниям

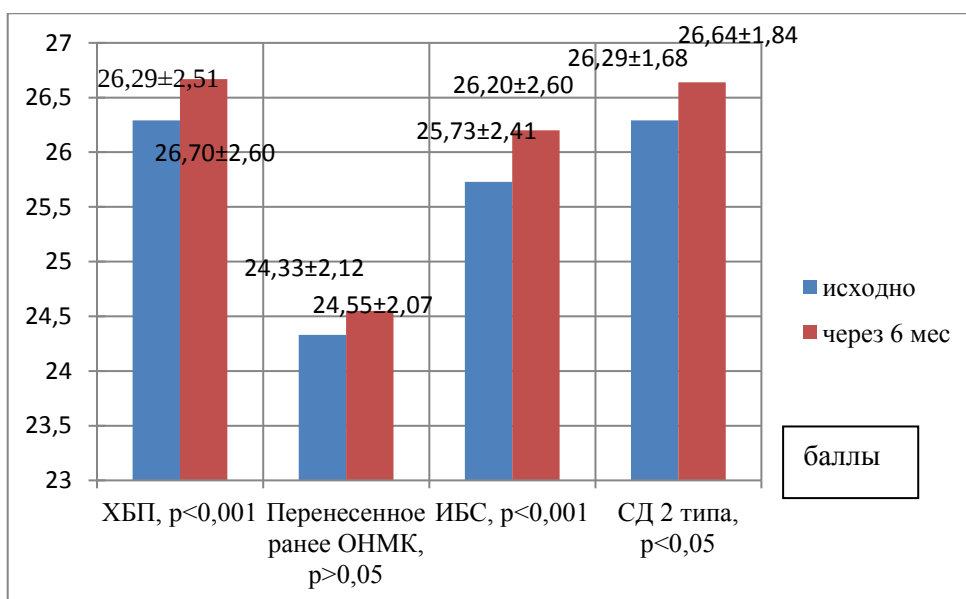


Рисунок 31 - Диаграмма динамики баллов шкалы MMSE исходно и через 6 месяцев лечения у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

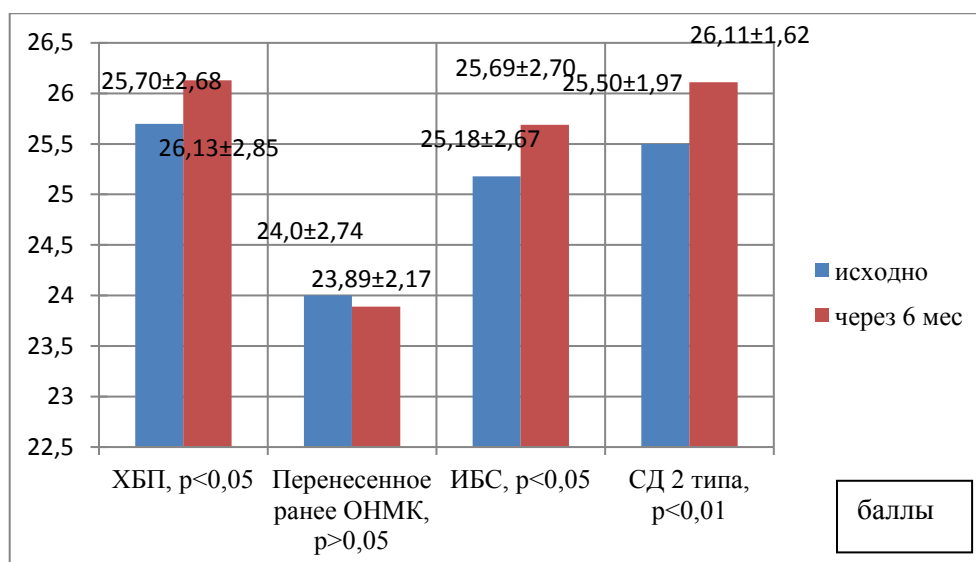


Рисунок 32 - Диаграмма динамики баллов по шкале МоСА исходно и через 6 месяцев лечения у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что лерканидипин 10 - 20 мг/сутки, как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ необходимо включать в схему лечения пациентов с АГ 2 - 3 степени, в т.ч. с ассоциированными клиническими состояниями. Высокая эффективность и выраженные плеiotропные органопротективные свойства препарата (нефро-, ангио-, церебропротекция), возможность корректировать эндотелиальную дисфункцию, жесткость сосудистой стенки будут способствовать уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Данная терапия способна снижать проявления КН и предохранять пациентов от развития деменции. Метаболическая нейтральность лерканидипина позволяет использовать его у пациентов с подагрой, СД, ХБП.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний момент АГ является наиболее социально значимым хроническим неизлечимым, но в тоже время и управляемым заболеванием. Несмотря на грандиозные успехи современной медицины в изучении данной патологии, причину развития заболевания всё же установить не удастся в 90% случаев.

За последнее десятилетие распространенность АГ достигла 39,5%, а осведомленность больных доходит до 77,9%. В то же самое время принимают антигипертензивные препараты всего 59,4% больных, а проводится эффективное лечение - только 21,5% пациентам [84]. С каждым годом заболеваемость АГ всё набирает темпы роста и распространения и за последние шесть лет процент возрос с 40 до 44. При этом АГ является главным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и главной причиной смертности в России [21, 82, 83, 124]. По данным последнего Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ - имеют АГ 48% мужчин и 40% женщин.

К 2025 году по прогнозу европейских экспертов будут страдать АГ 29% мужчин и 29,5% женщин в мире, а число больных увеличится до полутора миллиардов. При этом уточняется, что распространенность может значительно различаться в разных странах [53].

Неконтролируемая, длительно существующая АГ является несомненным фактором в развитии таких серьёзных осложнений как инсульт ГМ, инфаркт миокарда, терминальная почечная недостаточность и деменция.

На начальных этапах развития основное коварство АГ заключается в бессимптомном поражении органов мишеней с субклиническими проявлениями (гипертрофия миокарда левого желудочка, повышение ПД >60 мм рт.ст., снижение ЛПИ $<0,9$, появление АУ, развитие КН) [19, 70]. При наблюдении пациентов с АГ

любой степени тяжести необходимо уделять особое внимание обследованиям, направленным на выявление начальных проявлений поражения органов мишеней при АГ.

Ковалевская Н. А. и соавторы зарегистрировали высокий процент поражения хотя бы одного органа-мишени – у 71,9 % не пролеченных больных трудоспособного возраста без ассоциированных клинических состояний. При этом у 26,3% больных регистрировалось однокомпонентное поражение, а у 24,6% – поражение двух органов-мишеней, у 21,0 % – поражение трёх органов-мишеней [32, 62].

В многочисленных исследованиях показано, что добиться снижения риска развития сердечно-сосудистой катастроф можно с помощью использования различных антигипертензивных препаратов, при этом как в монотерапии, так в комбинациях. Учитывая комплексное патогенетическое воздействие АГ на органы мишени, необходимо назначать группы антигипертензивных препаратов с высокой эффективностью и возможностью плеiotропной органопroteкции (ангиопroteкции, нефропротекции, церебропротекции). Успешной группой в решении данной задачи являются антагонисты кальциевых каналов третьего поколения со сверхдлительным действием.

Особое внимание требуется уделять такому органу мишени как ГМ, который в амбулаторной практике врачей остается малообследованным и недооцененным. Для этого необходимо тщательное исследование когнитивной сферы каждого пациента, страдающего АГ, с целью выявления доклинического поражения ГМ – КН, то есть выявлению дисфункции хотя бы одной КФ: гнозис, праксис, речь, мышление, память, для предотвращения такого грозного инвалидизирующего заболевания, как деменция, способной вызвать полную утрату самообслуживания и асоциализацию человека. Малосимптомность КН может быть объяснена патоморфологическим субстратом на начальных стадиях заболевания, которым являются многоочаговые диффузные изменения белого вещества ГМ, наличие лакунарных инфарктов, лейкоареоза, с последующим

формированием гипертонической макроангиопатии, обуславливающей уже наличие развернутой клинической картины. Субклиническое поражение ГМ отмечается у 44% больных с АГ, что примерно в 2 раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней [32].

По данным литературы у 73% пациентов среднего и пожилого возраста имеются КН легкой и умеренной степени выраженности. Спустя 4 года с момента диагностирования умеренных когнитивных расстройств, деменция развивается у 70% пациентов, а через пять лет – у 100% больных. К 2030 г. прогнозируется рост числа пожилых людей с деменцией до 63 млн. человек, а к 2050 году - до 114 миллионов [74, 125, 163].

В настоящее исследование включены результаты обследования и лечения 72 пациентов, которые вошли в состав исследуемой группы, с установленным диагнозом АГ 2 – 3 степени: 25 мужчин и 47 женщин (средний возраст $64,4 \pm 8,8$ лет), 20 человек контрольной группы - практически здоровые лица, из которых: 14 женщин и 6 мужчин (средний возраст $62,3 \pm 5,6$ лет).

При выполнении запланированного протокола обследования, проводились лабораторные исследования: биохимический анализ крови с определением: липидного спектра (уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП), мочевой кислоты, глюкозы; определялась фильтрационная способность почек (концентрация мочевины, уровня креатинина), производился расчет СКФ по формуле СКD-EPI. В качестве маркера эндотелиальной дисфункции и раннего поражения почек оценивали показатель АУ. Для определения структуры камер сердца выполнялась визуализирующая методика ЭхоКГ и оценивались: толщина ЗСЛЖ и МЖП, ИММЛЖ. Состояние сосудистой стенки оценивалось с помощью показателей ЛПИ и ПД. Определение КН проводилось по шкалам: MMSE и MoCA значение суммы баллов от 28-30 считались отсутствием КН. Исследуемая группа достоверно отличалась от контрольной группы по всем показателям за исключением пола и возраста.

Сопоставимое распределение пациентов исследуемой и контрольной групп по полу и возрасту позволяет оценить влияние АГ средней и тяжелой степени тяжести на органы – мишени, для подтверждения доминирующего влияния АГ, как главного независимого фактора риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальной дисфункции, повышения жесткости сосудистой стенки, поражения почек, КН, а в сочетании с нарушением липидного спектра - мощным предиктором развития атеросклероза сосудов различной локализации, особенно атеросклероза сосудов ГМ, приводящего к развитию мозгового инсульта, что согласуется с зарубежными и отечественными исследованиями [11, 16, 35, 62, 112, 148].

В ходе нашего исследования обследуемая группа была разделена на 2 подгруппы – АГ 2 степени и АГ 3 степени. В группу АГ 3 степени вошли 34 человека (средний возраст $69,80 \pm 7,20$ лет), АГ 2 степени - 38 человек (средний возраст $53,30 \pm 5,10$ лет). В подгруппе АГ 3 степени предполагались более высокие риски развития поражения органов-мишеней и серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

В группу исследования входили пациенты с наличием АГ 3 степени и коморбидной патологии, 30 пациентов с ИБС (40% - женщин, 60% - мужчин), 16 пациента с наличием ХБП (43,8% - женщин, 54,2% - мужчин), 9 пациентов с перенесенным ранее ОНМК (11% - женщин, 89% - мужчин), 15 пациентов с СД 2 типа (20% - женщин, 80% - мужчин). АГ 3 степени у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями автоматически относит этих пациентов к группе очень высокого риска развития осложнений АГ.

В качестве антигипертензивного препарата пациентам с АГ 2 степени назначался лерканидипин в качестве монотерапии, пациентам с АГ 3 степени в комбинации с ИАПФ эналаприлом. В исследуемую группу входили пациенты, не принимающие ранее назначенную антигипертензивную терапию. При назначении лерканидипина пациентам рекомендовалось исключить из рациона грейпфрутовый сок.

Лерканидипин является антагонистом кальциевых каналов третьего поколения, производным 1,4-дигидропиридина, регулирующим активность каналов L-типа посредством S-энантиомера [68]. Основным механизмом его действия является ингибирование трансмембранного тока ионов кальция с последующим улучшением регионального кровообращения за счёт развития вазодилатации гладкомышечных клеток сосудов. Лерканидипин обладает высокой липофильностью и способен достаточно медленно высвобождаться из липидного бислоя, входящего в клеточные мембраны. Благодаря данному свойству препарат может накапливаться в гладкомышечных клетках сосудов в высоких концентрациях и оказывать сверхдлительное действие. Лерканидипин является высоко вазоселективным препаратом. В терапевтических дозах он не оказывает отрицательного инотропного эффекта, не влияет на сосудистую проницаемость, весьма редко вызывает отеки лодыжек, что было продемонстрировано в нескольких крупных исследованиях (LEAD, ELYPSE, COHORT), где лерканидипин достоверно доказал высокий уровень эффективности и переносимости в сравнении с другими препаратами данного класса [41, 92, 145, 163].

В нашем исследовании средняя доза лерканидипина составила $17,8 \pm 4,20$ мг/сут. на второй неделе лечения, на четвёртой неделе - $18,3 \pm 3,75$ мг/сут., а к концу исследования больные получали препарат в дозировке $18,3 \pm 3,75$ мг/сут. Средняя доза эналаприла соответствовала $18,4 \text{ мг} \pm 5,54$ мг/сут. на второй неделе, $24,4 \pm 10,46$ мг/сут. на четвёртой неделе, а к концу исследования $26,4 \pm 10,6$ мг/сут. С учетом титрации дозировки на второй неделе 38% и на четвёртой неделе 69% пациентов достигли целевого уровня АД, при этом 38 пациентов (52,8%) получали лерканидипин в качестве монотерапии, 34 пациентов (47,2%) в составе комбинированной терапии. В нашем исследовании лерканидипин продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с иАПФ, все пациенты с АГ 2 – 3 степени в 88 % наблюдений к концу исследования достигли целевого уровня АД. Терапия

лерканидипином хорошо переносилась: ни у одного из пациентов не отмечалось побочных эффектов.

В рутинной клинической практике для определения стено-окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей, доклинического атеросклеротического поражения, выявления повышенной ригидности сосудистой стенки используется показатель ЛПИ. В ряде работ исследовалась и доказывалась диагностическая и прогностическая значимость ЛПИ в качестве маркера не только поражения органов-мишеней, но и отдельного предиктора неблагоприятного прогноза при АГ, повышающего точность определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и на субклинической стадии [13, 24, 89,]. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ от 2016 года, измерение ЛПИ рекомендуется как метод оценки сердечно-сосудистого риска (уровень доказательности IIb) [155].

В нашем исследовании было также продемонстрировано статистически значимое улучшение показателя ЛПИ у больных с АГ на фоне приема лерканидипина как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом в течение 6 месяцев, что свидетельствует об улучшении состояния сосудистой стенки, органопротекции и снижении выраженности факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Еще одним признаком диффузного бессимптомного поражения периферических сосудов, отражающим эластические свойства магистральных артерий, являющимся одновременно показателем субклинического поражения органов мишеней и независимым фактором сердечно-сосудистой смертности у больных с АГ, служит повышение ПД более 60 мм рт.ст. [93]. Так, в одномоментном поперечном исследовании оценивали взаимосвязь морфофункционального состояния основных органов-мишеней при АГ с уровнем периферического ПД по данным СМАД и офисного уровня АД. Было выявлено, что у пожилых больных и у пациентов старческого возраста высокое ПД не зависит от уровня САД и является важным фактором риска, как гипертрофии, так

и дилатации левого желудочка сердца. Была выявлена взаимосвязь среднесуточного ПД с атеросклерозом сосудов нижних конечностей и увеличенной жесткостью аорты. В то время как самостоятельным предиктором атеросклеротического поражения общей сонной артерии являлся повышенный уровень офисного ПД [120].

В исследовании HERS, SHEP высокие значения ПД ассоциировалось с увеличением риска развития инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА) [105, 110]. Повышение ПД часто связано с повышенным фактором риска развития ишемической болезни сердца и хронической почечной недостаточности [91, 97, 98, 113]. В ходе нашей работы отмечалась положительная динамика этого клинически важного показателя, обладающего прогностическим значением для пациентов с АГ. По результатам исследования, при выполнении СМАД выявлено снижение показателя ПД на 4% от исходного уровня, что свидетельствует о способности лерканидипина влиять на ригидность сосудистой стенки, снижать риски развития инсульта, ТИА и инфаркта миокарда.

Одномоментно в исследовании продемонстрировано значимое снижение среднего уровня атерогенного ХСЛПНП на 13,7% и ОХС на 9,35% от исходных показателей, что соотносится с данными, полученными на экспериментальных моделях, в которых была продемонстрирована способность лерканидипина замедлять темпы развития атеросклероза сосудов, независимо от уровня АД и уровня ХС ЛПНП [95]. Нельзя исключать тот факт, что, благодаря высокой вазоселективности и липофильности, лерканидипин может проникать через липидный бислой клеточных мембран атеросклеротически измененных сосудов. Это объясняет его возможность предупреждать и замедлять прогрессирование атеросклероза сосудов любой локализации, а в сочетании с высокой антигипертензивной эффективностью, такая терапия является мощной профилактикой формирования и проградентного прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ 2-3 степени. При анализе конечных лабораторных данных пациентов с ассоциированными клиническими

состояниями прослеживается единая ожидаемая документированная достоверно положительная динамика в виде снижения уровня атерогенного холестерина в подгруппе ХБП на 18,6% ($p<0,001$). При этом уровень ХС ЛПНП также снизился на фоне терапии в подгруппе пациентов с ИБС на 16,2% ($p<0,001$), в подгруппе ОНМК на 17,5% ($p<0,05$), и в подгруппе СД 2 типа на 14,5% ($p<0,05$).

При оценке выделительной функции почек отмечено статистически значимое улучшение фильтрационной способности почек, в подгруппе ХБП СКФ увеличилась на 10,1 % ($p<0,001$), у пациентов с ИБС на 6,5% ($p<0,05$), у пациентов с перенесенным ранее ОНМК на 11,1% ($p<0,05$). Однако, в подгруппе с СД 2 типа улучшения функционального состояния почек на фоне терапии не выявлено (СКФ исходно $46,8\pm13,93$ мл/мм/1,72м² в конце наблюдения $47,9\pm9,63$ мл/мм/1,72м² $p>0,05$), вероятно ввиду многофакторного поражения фильтрационного аппарата почек, с одной стороны, обусловленного влиянием высокого уровня АД, и с другой стороны, высоким уровнем гликемии.

Нельзя не отметить, что дислипидемия, являясь главным звеном в формировании атеросклероза церебральных сосудов и в сочетании с АГ, способствует развитию выраженных КН. Коррекция нарушения липидного спектра позволит замедлить темпы прогрессирования когнитивных дисфункций, стенозирования крупных артерий, уменьшить риски развития мозгового инсульта [60].

В ходе проводимого нами исследования определялся и оценивался маркер эндотелиальной дисфункции – АУ, доклинический показатель поражения органов-мишеней при АГ. АУ - это патологическая транскапиллярная потеря альбумина, раннее проявление эндотелиальной дисфункции, характеризующейся сдвигом сосудистого гомеостаза в сторону вазоконстрикции, являющейся ранним предиктором поражения почек, фактором развития и прогрессирования АГ и, в тоже время, самостоятельным неблагоприятным фактором сердечно-сосудистого риска, цереброваскулярных осложнений и смертности [120, 137, 162]. Доказано, что АУ у пациентов с АГ без инсулинорезистентности или сахарного диабета 2

типа выступает в качестве независимого фактора развития тотального нефроангиосклероза [51]. Известно, что высоковазоселективный лерканидипин снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, улучшает почечный кровоток, контролирует чрезмерную вазоконстрикцию, действуя на уровне как афферентных, так и эфферентных артериол, снижая тем самым внутриклубочковое давление [85, 86]. В нашем исследовании это сопровождалось достоверным снижением АУ на 33,1% ($p<0,001$) и уровня креатинина на 3,2% ($p<0,001$). В исследуемой группе пациентов с АГ 2 - 3 степени улучшение фильтрационной способности почек документировано повышением СКФ на 9% ($p<0,001$) от исходных показателей в группе исследования в целом, что позволяет сделать вывод о нефропротекторном действии лерканидипина. В тоже время в исследовании показано улучшение фильтрационной способности почек, что подтверждено увеличением СКФ на 10,1% ($p<0,001$) у пациентов с ХБП и свидетельствует о возможности препарата помимо нефропротекции, замедлять и предотвращать развитие ХПН, и, следовательно, подтверждает возможность назначать его пациентам как с диабетической, так и недиабетической нефропатией и ХПН [141].

В многочисленных многолетних исследования доказывалось, что АГ является независимым фактором риска развития КН и деменции, особенно у пациентов пожилого возраста [31, 106, 107, 151].

Величина мозгового кровотока прямо пропорциональна перфузионному давлению. Последнее, в свою очередь, определяется разницей между средним АД и средним внутричерепным давлением. Высокие АД, лабильность и вариабельность АД, частые гипертонические кризы, то есть хроническая неконтролируемая АГ – все эти факторы являются главными и предрасполагающими для развития сложных нарушений в артериях и артериолах головного мозга. Интракраниальные артерии и сосуды микроциркуляторного русла больше других подвержены деструктивным изменениям на фоне высоких цифр АД. Этот процесс характеризуется геморрагическим и плазмодитарным

пропитыванием сосудистых стенок, вызывающим развитие липогиалиноза и гибель миоцитов. Формирование атеросклеротического процесса введет к изменению реактивности сосудистой стенки с последующим развитием стеноза, разрыва, потери тонуса и образованием перегибов артерий и артериол. В более крупных экстракраниальных артериях развиваются структурные изменения в виде локальных или циркулярных мышечно-эластических утолщений меди и, а также склероза, разрушения и фрагментации интимы и меди, образования кальцинатов. Потеря мышечных и эластических элементов стенок сосудов, а также потеря тонуса способствуют возникновению макроангиопатии. Таким образом, развиваются патологическая извитость и перегибы, которые вызывают серьёзные нарушения линейной скорости кровотока и снижают перфузионное давление. Перечисленные патофизиологические нарушения интракраниального кровотока ГМ обуславливают поражение глубинных отделов мозга. Этот процесс клинически проявляется разрежением базальных ганглиев и перивентрикулярного белого вещества - лейкоареозом, а также развитием лакунарных состояний. Последние часто локализуются в парных образованиях: бледном ядре – паллидум, и таламусе, хвостатом теле и скорлупе, составляющим вместе полосатое тело или стриатум. Лакунарные инфаркты, связанные с АГ, развиваются чаще всего именно в этих отделах головного мозга [18, 49, 117, 118]. Важным является также тот фактор, что немалую роль в формировании лейкоареоза играет эндотелиальная дисфункция, в результате преобладания вазоконстрикторных реакций в пенетрантных артериях, прободающих ГМ, что приводит к хронической ишемии глубинных отделов ГМ, а также нарушению гематоэнцефалического барьера с развитием «феномена разобщения» корковых и подкорковых структур лобных долей.

На практике КФ у пациентов, страдающих АГ, зачастую не уделяется должного внимания на уровне поликлинического и стационарного звена, ввиду длительного малосимптомного периода. Однако КН с успехом можно выявлять с помощью различных нейропсихологических тестов и опросников. Выявление

раннего бессимптомного поражения ГМ позволит более корректно назначить антигипертензивную терапию с церебропротекторным эффектом для снижения риска развития деменции.

В нашем исследовании для качественной и количественной оценки КФ применялись два метода нейропсихологического тестирования - шкалы МоСА и MMSE. Обе шкалы на сегодняшний момент широко известны среди врачей неврологического и терапевтического звена, благодаря их всесторонней информативности о деятельности когнитивной сферы (память, «лобные» функции, номинативные функции речи, зрительно-пространственный праксис). С помощью МоСА можно оценить легкие и умеренные КН, в то время как MMSE оценивает более выраженный когнитивный дефицит, поэтому рационально одновременно использовать эти два опросника для комплексной оценки когнитивной сферы.

В исследуемой группе пациентов было выявлено 66,7% (n=48) пациентов с КР различной степени выраженности, из них 37,5% (18 пациентов) с АГ 2 степени и преддементными КН, и 62,5% (30 пациентов) с АГ 3 степени. У пациентов с АГ 3 степени 86,7% имели преддементные КН; 13,3% деменцию легкой степени. При обследовании контрольной группы, не страдающей АГ, было выявлено 20% 4 пациента, имеющих легкие КН. Через 6 месяцев монотерапии лерканидипином и при его комбинации с эналаприлом легкие КН у пациентов с АГ 2 степени выявлялись в 23,1% (6 пациентов), у больных с АГ 3 степени умеренные КН определялись у 13% (6 пациентов), легкие КН у 58,7% (27 пациентов). Этот факт свидетельствует о том что, АГ является фактором риска более выраженных когнитивных дисфункций, а терапия лерканидипином, как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ способна улучшать более выраженные КН.

Также в ходе исследования выявлена обратная статистически значимая корреляционная связь между величиной ТИМ и выраженностью КН ($r=-0,3$).

В конце исследования также отмечено статистически значимое повышение баллов МоСА на 2,6% ($p<0,001$), MMSE на 1,5% ($p<0,001$), что говорит об

улучшении КФ в исследуемой группе. Мозговой инсульт у пациентов с АГ является фактором риска развития более тяжелых КН, в нашем исследовании исследуемая группа пациентов с АГ 3 степени была ранжирована по ассоциированным клиническим состояниям. Таблицы 18, 19 демонстрируют достоверную положительную динамику баллов шкал MMSE и MoCA у всех пациентов в группах с ассоциированными клиническими состояниями, кроме группы пациентов перенесших ОНМК, что акцентирует внимание на профилактике поражения органа-мишени, такого как ГМ, так как уменьшение выраженности КН при имеющейся органической патологии становится невозможно.

Таблица 18 - Динамика баллов шкалы MoCA исходно и через 6 месяцев лечения у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

Ассоциированные клинические состояния	Исходные баллы шкалы MoCA	Баллы шкалы MoCA через 6 месяцев терапии	p
ИБС	25,18±2,67	25,69±2,70	<0,05
ХБП	25,70±2,68	26,13±2,85	<0,05
СД 2 типа	25,50±1,97	26,11±1,62	<0,01
Перенесенное ранее ОНМК	24,0±2,74	23,89±2,17	>0,05

Таблица 19 - Динамика баллов шкалы MMSE исходно и через 6 месяцев лечения у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями

Ассоциированные клинические состояния	Исходные баллы шкалы MMSE	Баллы шкалы MMSE через 6 месяцев терапии	p
ИБС	25,73±2,41	26,20±2,60	<0,001
ХБП	26,29±2,51	26,70±2,60	<0,001
СД 2 типа	26,29±1,68	26,64±1,84	<0,05
Перенесенное ранее ОНМК	24,33±2,12	24,55±2,07	>0,05

По результатам нейровизуализации с использованием КТ ГМ было установлено, что у 7 пациентов (14,6%) из подгруппы АГ 3 степени имелись лакунарные кистозно-глиозные очаги в подкорковых ядра, у 10 пациентов (20,8%) отмечены признаки заместительной гидроцефалии на фоне дистрофического процесса ГМ, церебральной и cerebellarной атрофии; у 30 пациентов (62,5%) имелись признаки лейкоареоза; у 9 человек (18,8%) патологических изменений со стороны ГМ отмечено не было (все пациенты из подгруппы АГ 2 степени).

По результатам нашего исследования лерканидипин продемонстрировал также метаболическую нейтральность. Статистически значимых изменений в концентрации глюкозы крови и уровня мочевой кислоты у пациентов исследуемой группы на фоне шести месяцев терапии не отмечалось. Все эти факторы расширяют возможности применения лерканидипина у пациентов сопутствующей патологией: подагрой, дислипидемией, сахарным диабетом и метаболическим синдромом.

Таким образом, по данным нашего исследования терапия лерканидипином обладает высокой эффективностью как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ. Больные с АГ 2-3 степени в 88% случаев достигали целевого уровня АД, не превышающего 135/85 мм рт.ст. Препарат

характеризуется хорошей переносимостью - ни у одного пациента не отмечено побочных эффектов, и метаболической нейтральностью, что документировано статистически незначимыми изменениями показателей уровня глюкозы крови и мочевой кислоты. Исследуемую группу составляли в 52,8% пациенты с АГ 2 степени и в 47,2% больные с АГ 3 степени, то есть в эту группу входила категория пациентов очень высокого риска развития осложнений в органах-мишенях.

Терапия лерканидипином в конце периода наблюдения продемонстрировала документированное улучшение функционального состояния почек, уровень креатинина уменьшился на 3,2%, СКФ увеличилась на 9%, как в группе исследования в целом, так и в подгруппе с ХБП. Также документирована ангиопротекторная активность в виде коррекции эндотелиальной дисфункции, что подтверждено снижением уровня АУ на 33,1% ($p \leq 0,001$) на фоне терапии в группе исследования в целом. Доказана способность препарата улучшать состояние сосудистой стенки; так к концу периода наблюдения ПД снизился на 4% ($p < 0,01$), ЛПИ увеличился на 3% ($p < 0,05$) от исходных показателей в группе исследования. Пр продемонстрирована статистически значимая динамика лабораторных показателей, выявлено снижение уровня ОХС на 9,35% и ХСЛПНП на 13,7% в конце терапии, как в группе исследования в целом, так и у пациентов с коморбидной патологией (ИБС, СД, ХБП, перенесенное ранее ОНМК).

В 60,9% случаев пациенты с АГ 3 степени имели легкие КН, и в 21,7% - умеренные КН, в то время как пациенты с АГ 2 степени страдали умеренными КН в 38,5% случаев. На фоне терапии документировано улучшились показатели КФ, при этом баллы шкал MoCA увеличились на 2,6% ($p < 0,001$) и MMSE на 1,5% ($p < 0,001$) от исходных показателей. Однако в группе пациентов с перенесенным ранее ОНМК, улучшение показателей когнитивных дисфункций не происходило. У 14,6% пациентов с АГ 3 степени по данным нейровизуализации имели место лакунарные кистозно-глиозные

очаги в подкорковых ядрах, у 20,8% больных отмечались признаки заместительной гидроцефалии на фоне дистрофического процесса ГМ, церебральной и cerebellarной атрофии, у 62,5% пациентов имелись признаки лейкоареоза, и лишь у 18,8 % с АГ 2 степени патологических изменений со стороны ГМ не отмечалось. Утолщение ТИМ, гипергликемия, высокий уровень АД являются факторами риска развития КН у пациентов с АГ 2 - 3 степени. Была выявлена обратная пропорциональная значимая ($p \leq 0,05$) корреляционная связь средней силы ($r = -0,3$) между ТИМ и баллами шкал MoCA и MMSE в исследуемой группе.

ВЫВОДЫ

1. Частота назначения группы антагонистов кальциевых каналов третьего поколения в целом у пациентов с установленным диагнозом АГ в Щёкинском районе Тульской области в поликлиническом и стационарном звене оказания медицинской помощи составляет 36,7% и 42,3% соответственно, лерканидипин характеризуется низкой частотой назначения - в 1,4% случаев в лечении стационарных больных и в 7,2% случае у амбулаторных больных и занимает последние позиции в сравнении с антигипертензивными препаратами других классов (ИАПФ\АРА, мочегонные препараты, бета-блокаторы). Выявлена, низкая приверженность пациентов к назначаемой антигипертензивной терапии: 56% больных предпочитают терапию «по требованию», 12% не принимают антигипертензивную терапию.
2. По данным дневника СКАД и показателям СМАД терапия лерканидипином, как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ, обладает высокой антигипертензивной эффективностью - у пациентов с АГ 2-3 степени целевые уровни АД были достигнуты в 88% случаев.
3. Терапия лерканидипином, как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом за 26 недельный период наблюдения не оказала влияния на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка, вероятно, ввиду короткого периода наблюдения.
4. Выявлена высокая ангиопротекторная активность лерканидипина, как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом. Получены данные об улучшении состояния сосудистой стенки за счет снижения ригидности артериальной стенки и коррекции эндотелиальной дисфункции: в группе исследования в целом ПД снизилось на 4% ($p<0,01$), ЛПИ увеличился на 3% ($p<0,05$), АУ снизилась на 33,1% ($p\leq 0,01$). У пациентов с АГ 2 степени на монотерапии лерканидипином ПД снизилось на 2,4% ($p\leq 0,05$), ЛПИ увеличился на 1,1% ($p\leq 0,05$), АУ снизилась на 50,44% ($p\leq 0,05$) от исходных показателей. На

фоне комбинированной терапии ПД снизилось на 5,4% ($p \leq 0,001$), ЛПИ увеличился на 3,3% ($p \leq 0,01$), АУ снизилась на 52,11% ($p \leq 0,05$). Достоверных изменений показателя ТИМ за период наблюдения не выявлено, вероятно, в виду короткого периода наблюдения.

5. Документирована нефропротекторная активность как монотерапии лерканидипином, так и его комбинации с эналаприлом: в группе исследования выявлено снижение концентрации креатинина на 3,2% ($p \leq 0,001$) и увеличение СКФ на 9% ($p \leq 0,001$), у пациентов с АГ 3 степени и ХБП СКФ увеличилась на 10,1% ($p \leq 0,01$), у пациентов с АГ 2 степени - на 6,73% ($p \leq 0,01$).

6. По результатам нейропсихологического тестирования выявлен церебропротекторный эффект у пациентов с АГ 2 степени на фоне монотерапии лерканидипином: документировано повышение баллов МоСА на 3,3% ($p \leq 0,001$) и MMSE на 1,8% ($p \leq 0,01$). На фоне комбинированной терапии лерканидипином и эналаприлом у пациентов с АГ 3 степени отмечено повышение баллов МоСА на 2,3% ($p \leq 0,01$), MMSE на 1,4% ($p \leq 0,001$).

7. У пациентов с АГ 2 – 3 степени на фоне назначения лерканидипина, как в монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом выявлена положительная динамика биохимических показателей: отмечено снижение ОХС на 9,35% ($p \leq 0,01$) и ХС ЛПНП на 13,7% ($p \leq 0,001$) в группе исследования в целом. Выявлена метаболическая нейтральность, статистически значимых изменений в концентрации глюкозы крови и уровня мочевой кислоты на фоне терапии лерканидипином не отмечалось.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наблюдении пациентов с АГ 2 - 3 степени в амбулаторно-поликлиническом звене необходимо уделять пристальное внимание возможному поражению органов-мишеней и методам его диагностики на доклинической стадии. Целесообразно определение ТИМ, как фактора риска развития КН, ЛПИ - для определения состояния сосудистой стенки, АУ – для выявления эндотелиальной дисфункции и доклинического поражения почек, ЭхоКГ – для определения размеров камер сердца и наличия ремоделирования миокарда левого желудочка.

2. Для выявления пациентов с КН целесообразно использовать шкалы нейропсихологического тестирования МоСА и MMSE в комплексе для более точной градации по степени тяжести когнитивных дисфункций.

3. Для коррекции имеющихся поражений органов мишеней у пациентов с АГ 2-3 степени (периферическое сосудистое русло, почки, ГМ) целесообразно включение в схему лечения антагониста кальциевых каналов третьего поколения лерканидипина.

4. Для оценки эффективности гипотензивной терапии необходимо исследование суточного профиля АД, а также повышение приверженности пациентов к амбулаторному контролю АД.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ESH	Европейское общество по артериальной гипертензии
MMSE	Краткая шкала оценки психического статуса
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДФ	аденозиндифосфат
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТ-I	ангиотензин I
АТ-II	ангиотензин II
АТФ	аденозинтрифосфат
АУ	альбуминурия
ВНОК	Всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБ	гипертоническая болезнь
ГМ	головной мозг
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЭП	дисциркуляторная энцефалопатия
ЗС	задняя стенка
ИАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
иРААС	ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
КДО	конечный диастолический объем
ККС	калликреин-кининовая система
КН	когнитивные нарушения
КР	когнитивные расстройства
КСО	конечный систолический объем
КТ	компьютерная томография
КФ	когнитивные функции
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс

МЖП	межжелудочковая перегородка
МО	минутный объем
МОАГ	Международное общество артериальной гипертензии
МоСА	Монреальская шкала оценки когнитивных функций
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС	общее периферическое сопротивление
ОХС	общий холестерин
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПД	пульсовое давление
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
САС	симпатоадреналовая система
СД	сахарный диабет
СИ	суточный индекс
СКАД	самоконтроль артериального давления
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
ТГ	триглицериды
ТИМ	толщина комплекса интима-медиа
ФВ	фракция выброса
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭЗФГ	эндотелий зависимый фактор гиперполяризации
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
ЮГА	юктагломерулярный аппарат почек

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аракелянц А.А. Микроальбуминурия: клиническое и прогностическое значение при артериальной гипертонии / Аракелянц А.А., Жукова Н.В., Рязанов А.С., Юренев А.П. // Тер. архив. – 2003. – № 12. – С. 81-83.
2. Артемов Н.М. Российская физиология в лицах. Физиологи России XVIII-XX веков: учебное пособие / Н.М. Артемов. – Н. Новгород: ННГУ. – 2008. С. 51-143.
3. Барышникова Г.А. Дигидропиримидиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии у женщин: фокус на лерканидипин. / Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. // Трудный пациент. Ноябрь 2013. – С. 41-53.
4. Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции / Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсараев // Фарматека. 2000. – №6. – С. 62-72.
5. Бойцов С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25 - 64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. / Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. // По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13 (4). — С. 4-14.
6. Бородулин Ф.Р. История медицины: избранные лекции / Ф.Р. Бородулин. – М. : Медгиз. – 1961. – С. 252.
7. Бородулин В.И. Клиническая медицина от истоков до 20-го века. Российское Общество историков медицины. Клиническая медицина. – М. – 2015. С – 13-81.
8. Бородулин В.И. Очерки истории отечественной кардиологии / В.И. Бородулин. // – М. : Медицина, –1988. – С. 304.

9. Бритов А.Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии, акцент на лерканидипин. [Электронный ресурс]. / Бритов А.Н. // Трудный пациент. – Ноябрь. – 2014. <http://t-pacient.ru/articles/8481/>
10. Бубнова М.Г. Антагонисты кальция и нефропротекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина. CardioСом аттика. – 2011. – № 3: – С. 46–50.
11. Бубнова М.Г. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска в клинической практике. Программа наблюдения «Прогноз». / М.Г. Бубнова, Р.Г. Оганов // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81. – № 9. – С. 19-2.
12. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Медицинский совет. – 2015. – №5. – С. 34-39.
13. Гаврилова Н.Е. Лодыжечно-плечевой индекс: расширение диагностических возможностей / Гаврилова Н.Е., Жаткина М.В. // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – №3 – Т. 14. – С. 33-47.
14. Галявич А.С. Артериальные гипертензии. Учебное пособие для врачей, обучающихся по программам высшего и дополнительного профессионального образования по специальности терапия, общая врачебная практика, кардиология. / Галявич А.С., Камалов Г.М., Галеева З.М., Балеева Л.В. // ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ООО «Издательский дом «МеДДоК». – 2017. – С. 3-20.
15. Герасимова А.С. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: особенности течения и поражения органов-мишеней (обзор литературы). / Герасимова А.С., Олейников В.Э.// Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – №3. – С. 88-100.
16. Гринштейн Ю.И. Распространенность и особенности диагностики поражения почек у больных с гипертонической болезнью. / Гринштейн Ю.И.,

Шабалин В.В., Косинова А.А. // Кардиоангиология и ревматология. – 2011. – № 1-2. – С. 10-16.

17. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга. / Гусев Е.И., Скворцова В.И. // – М.: – Медицина. – 2001. –С. 328.

18. Дамулин И.В. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. – М. – 2003. – С. 580.

19. Дзизинский А.А. Пульсовое давление как фактор риска поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией. [Электронный ресурс]. / Дзизинский А.А., Протасов К.В., Синкевич Д.А., Кожевникова Е.Е., Федоришина О.В. // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2009. – №7. <https://cyberleninka.ru/article/n/pulsovoe-davlenie-kak-faktor-riska-porazheniya-organov-misheney-u-bolnyh-arterialnoy-gipertoniey>

20. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. / Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. // – М. – 2013. – С. 5-26.

21. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, 4-я редакция // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5-26.

22. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации РМОАГ // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 5-30.

23. Домашенко М.А. Лакунарный инфаркт. / Домашенко М.А., Дамулина А.И. // Российский медицинский журнал. – 2013. – №3. – С. 42-48.

24. Елфимова Е.М. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на жесткость артериальной стенки у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. / Елфимова Е.М., Заирова А.Р., Андриевская М.В. и др. // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13. – № 4. – С. 36-40.

25. Ефимова Л.П. Многоуровневая оценка риска и контроль артериальной гипертонии в условиях Севера: автореф. дис. доктора мед. наук: 14.00.05 / Ефимова Людмила Петровна. – Омск. – 2009. – С. 2-25.
26. Задионченко В.С. Глаз зеркало сердечно-сосудистой патологии. Эволюция представлений о гипертонической ретинопатии. [Электронный ресурс]. / Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шамшинова А.М., Аракелян М.А. // РФК. – 2010. – №6. <http://cyberleninka.ru/article/n/glaz-zerkalo-serdechno-sosudistoy-patologii-evolyutsiya-predstavleniy-o-gipertonicheskoy-retinopatii>
27. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологич. журн. – 2006. – Т. 11. – С. 27–32.
28. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии [Электронный ресурс]./ Захаров В.В., Вахнина Н.В. // Нервные болезни. – 2013. – №3. – С. 16–21. <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnye-narusheniya-pri-arterialnoy-gipertenzii>
29. Каде А.Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсальмова С.О., Мерзлякова С.Н. / Журнал фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – Часть 3. – С. 611-617.
30. Карабаева А.Ж. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. [Электронный ресурс]. / Карабаева А.Ж., Каюков И.Г., Есаян А.М., Смирнов А.В. // Нефрология. 2006. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/renin-angiotenzin-aldosteronovaya-sistema-pri-hronicheskoy-bolezni-pochek>.
31. Киландер Л. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов. / Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др.// Обзоры клинической кардиологии. – 2005. – № 2. – С. 37-49.

32. Ковалевская Н.А. Новый способ диагностики раннего субклинического поражения почек у больных гипертонической болезнью и возможности его коррекции в зависимости от тактики и выбора антигипертензивной терапии / А.В. Бушмакина, Н.А. Козиолова, Н.А. Ковалевская, И.М. Шатунова // Артериальная гипертензия – 2012. – № 1. – С. 2-8.
33. Косарев В.В. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: в фокусе – антагонисты кальция. / Косарев В.В., Бабанов С.А. // Кардиосоматика. – 2013. – № 03. – С. 16-22.
34. Костюкевич О.И. Артериальная гипертензия и почки: вместе навеки? Можно ли разорвать порочный круг? [Электронный ресурс]. / Костюкевич О.И. // Регулярные выпуски «РМЖ» №22 от 12.10.2010. – С. 1332.
35. Кузнецова Т.Ю. Клинико-генетические факторы предрасположенности к артериальной гипертензии и поражению органов-мишеней: Автореф. дис. док. мед. наук: 14.00. 06 / Кузнецова Татьяна Юрьевна – М., 2009. – С. 18-28.
36. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. Второе издание – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2011. – 2011. – С. 512.
37. Кучмин А.Н. Антагонисты кальция: от истории создания к современной клинической практике. / Кучмин А.Н., Черкашин Д.В. // М., – 2015. – №17. – С. 83-86.
38. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн.: «Достижения в нейрогериатрии». Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина. / Левин О.С., Дамулин И.В. // М., изд-во ММА. – 1995. – С. 189-231.
39. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. / Левин О.С. // М. МЕДпресс-информ. – 2014. – С. 23-256.
40. Леонова М.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей.

[Электронный ресурс]. // Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., Белявская Д.В., Выдрин О.И., Пастернак Е.Ю., Белоусов Д.Ю. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №1. – С. 59-66. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-59-66>

41. Логачева И.В. Гипертоническая нефропатия: принципы диагностики и лечения / Логачева И.В., Максимов Н. И., Черных Ю. В., Жуйкова А. А., Соловьева А.А. // ПМ. – 2011. – №48. – С. 42-49.

42. Лукина Ю.В. Позиции антагониста кальция лерканидипина по данным доказательной медицины. / Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т. 6. – № 4. – С. 558–564.

43. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов - основной регулятор местного кровотока. [Электронный ресурс]. // ВЕСТНИК КРСУ. – № 7. – 2003. <https://www.krsu.edu.kg/vestnik/2003/v7/a26.html>

44. Лурия А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. – М.: Изд-во МГУ, 1966. – С. 258-311.

45. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. – М.: Издательство МГУ, 2008. – С. 5-158.

46. Маколкин, В.И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / Маколкин В.И. // Кардиология. – 2006. – № 2. – С. 83-85.

47. Медведева Л.А. Нейрокогнитивное и нейропсихологическое тестирование в кардиохирургии / Медведева Л.А., Загоруйко О.И., Белов Ю.В. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013 г. – № 2. – С. 80-90.

48. Мельник М.В. Контроль уровня артериального давления как профилактика когнитивных нарушений. / Мельник М.В., Афоничева И.И., Казюлин А.А. // Системные гипертензии. – 2016. – № 04. – С. 56-59.

49. Мельник М.В. Роль плеiotропных эффектов блокатора кальциевых каналов Лерканидипина в лечении Артериальной гипертензии. / Мельник М.В.,

Афоничева И.И., Белобородова А.В. // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Vol. 61. – № 5. – С. 395-401.

50. Минушкина А.О., Иосава И.К. Лерканидипин в лечении артериальной гипертензии. Кардиология (CARDIOLOGIA). 2012; 12: 123–127.

51. Моисеев В.С. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечнососудистого риска. / Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7 – №6. – С. 1-20.

52. Морозова Т.Е. Выбор блокаторов кальциевых каналов при артериальной гипертензии. Фармакокинетические и фармакодинамические механизмы высокой селективности и сверхдлительности действия лерканидипина. // Морозова Т.Е., Вартанова О.А. / Consilium Medicum. – 2017. – № 12. – С. 59-65.

53. Мрочек А.Г. Национальные рекомендации: Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. // Мрочек А.Г., Нечесова Т.А, Коробко И.Ю и др. / Минск: Белорусское научное общество кардиологов. – 2010. – С. 49.

54. Овезов А.М. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии / Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д., и др. // Лечащий врач. – 2013. – № 3. – С. 66-68.

55. Огороков А.Н. Диагностика внутренних болезней / Огороков А.Н. // Москва. Медицинская литература. 2003. – Том 7. – С. 67-70.

56. Оконечникова Н.С. Клинико-функциональные особенности ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в ассоциации с хроническим обструктивным бронхитом у больных пожилого возраста. Канд. дисс. 14.00.53. // Новосибирск. – 2004. – С. 2-112.

57. Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка. Лозартан: «верный друг лучше новых двух». [Электронный ресурс]. // Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Галеева Н.Ю. / Регулярные выпуски «РМЖ» №4 от 25.02.2011. Рубрика кардиология. – С. 200.

58. Ощепкова Е.В. Регистр артериальной гипертонии // Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. / Тер. арх.– 2007. – Т. 79 – №1. – С. 46-48.
59. Парфенов В.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. // Парфенов В.А., Старчина Ю.А. / Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – Т. 1. – С. 27–33.
60. Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при некоторых сердечно-сосудистых и соматических заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. – №2. – С. 93-100.
61. Попов С.Е. 100-летие научного открытия хирурга Военно-медицинской академии Н.С. Короткова, сделавшего эпоху в развитии мировой медицины. [Электронный ресурс]. // Попов С.Е. / С. 29-35. <http://www.vestar.ru/article.jsp?id=10364>
62. Портнова Е.В. Анализ поражения органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью и суправентрикулярными нарушениями ритма на фоне когнитивных нарушений // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-3. – С. 448-452.
63. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. Издательство Медицина. – 1987. – С. 192.
64. Преображенский Д.В. Клиническое применение антагонистов кальция. – М., – 1993. – С. 5-48.
65. Преображенский Д.В. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть вторая)// Преображенский Д.В., Маревич А.В., Романова И.Е. и др. / Росс. Кардиол. ж. – 2000. – №4. С. 78–85.
66. Преображенский Д.В. Лерканидипин – новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. [Электронный ресурс]. // Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Шаипова А.М., Тарыкина Е.В. / «РМЖ». – №20 от 07.10.2006. – С. 1411. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lerkanidipin__novyy_antagonist_kalyciya_tr

etyego_pokoleniya_klinicheskaya_farmakologiya_i_opyt_primeneniya_pri_lechenii_arterialnoy_gipertenzii/#ixzz5fHuRY9Yr

67. Прихода И.В. Использование Леркамена в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. / Прихода И.В. // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2008. – №3. – С. 113–7.

68. Протокол многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология Сердечнососудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» ЭССЕ – РФ. – М. – 2012. – С. 2-17.

69. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005-2007 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. под ред. Шальной С.А. –Москва. – 2008. – С. 224.

70. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Реутов В.П. / Успехи соврем. биол. – 1995. – № 35. – С. 189–228.

71. Рогоза А.Н. Роль и возможности лодыжечно-плечевого индекса систолического давления при профилактических обследованиях. // Рогоза А.Н. / «РМЖ». – №4 от 25.02.2011. – С. 173.

72. Сидоренко Б.А. Применение антагонистов кальция в кардиологической практике. // Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. / Москва. – 1997. – С. 14-58.

73. Сидоренко Б.А. Антагонисты кальция. // Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. / АОЗТ Информатик. – М., – 1999. - С. 208.

74. Старчина Ю.А. Память и другие когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией // Старчина Ю.А., Парфенов В.А. / Клиническая геронтология. – 2004. – № 8. – С. 33–39.

75. Тимофеева Т.Н. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем

проведенным мониторингам. // Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. / Москва: МЗ СР РФ, ГНИЦ ПМ; – 2009. – С. 48-89.

76. Третьякевич З.Н. Калликреин-кининовая система как адаптационно-защитное звено организма // Третьякевич З. Н., Левчин А. М., Анцупова В. В. и др. / Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXII междунар. науч.-практ. конф. № 22. – Новосибирск: СибАК, – 2013. – С. 5-17.

77. Трисветова Е.Л. Эффективность лерканидипина в снижении риска развития осложнений при артериальной гипертензии. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 11. – №2. – С. 202-208.

78. Чазова И.Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. – слово за европейскими экспертами. // Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. / Системные гипертензии. – 2018. – № 03. – С. 6-10.

79. Чазова И.Е. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). Системные гипертензии. [Электронный ресурс]. // Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г., и др. / Consilium medicum. – 2013. – № 01. – С. 5-34.

80. Чуканов Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клиничко-эпидемиологическая программа (КАЛИПСО) // Журн. неврол. и психиатрии. – 2010. – №12. – С. 49-52.

81. Цырлин В.А. История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней. Артериальная гипертензия. // Цырлин В.А., Плисс М.Г., Кузьменко Н.В. / – 2016. – 22. – №2. – С. 144-152.

82. Шальнова С.А. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / Шальнова С.А. // Российский Кардиологический Журнал. – 2006. – № 6. – С. 45-50.

83. Шальнова С.А. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, применение антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения РФ. // Шальнова С.А., Балонова Ю.А., Константинов В.В. / Российский кардиологический журнал. – 2006. – 4. – С. 45-5.
84. Шальнова С. Артериальная гипертензия и приверженность терапии // Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е. и др. / Врач. – 2009. – №12. – С. 39-42.
85. Шилов А.М. Блокаторы кальциевых каналов III поколения при лечении артериальной гипертонии. // Шилов А.М. / Системные гипертензии. – 2013. – Т.10. – №3. – С. 38-43.
86. Шилов А.М. Место блокаторов кальциевых каналов третьего поколения в континууме метаболического синдрома. // Шилов А.М. / Трудный пациент, – 2014. – № 4. – С. 20-25.
87. Шалыгин Л.Д. Артериальная гипертензия. Суточные и сезонные биоритмы. Издание Российской академии естественных наук. – 2015. – С. 470.
88. Шишкова В.Н. Нарушения когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией. [Электронный ресурс]. // Шишкова В.Н. / Журнал трудный пациент. – октябрь. – 2014. – №10. – С. 27-30. <http://t-patient.ru/articles/8428/>
89. Шулутко Б.И. Почки и гипертензия. // Шулутко Б.И. / Тер. Арх. – 1987. – № 8. – С. 26–29.
90. Ankle Brachial Index Collaboration, Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality A Meta-analysis // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – № 2. – P. 197-208.
91. Arulkumaran N., Diwakar R., Tahir Z. et al. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. // J Nephrol – 2010. – Vol. 23. – № 2. – С. 189–93.
92. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. // Blood Press. – 2002. – Vol. 11 – № 2. – P. 95–100.

93. Benetos A., Safar M. et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30. – P. 1410–5.
94. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. // *JAMA* – 2006. – Vol. 295 – № 2. – P. 180-9.
95. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. // *Vascular Health Risk Management* – 2005. – № 1. – P. 173–82.
96. Borghi C., Prandin M.G., Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients [abstract]. *J Hypertens*. – 2000. – №18. – Suppl 2: – S155.
97. Briet M., Collin C., Karras A., Laurent S., Bozec E., Jacquo C. t, Stengel B., Houillier P., Froissart M., Boutouyrie P. Arterial Remodeling Associates with CKD Progression // *J Am Soc Nephrol*. – Vol. 22. – № 5. – 2011. – P.967–974.
98. Briet M. Longitudinal study: Central pulse pressure is an independent determinant of end stage renal disease. // *J Am Soc Nephrol*. – 2011. – P. 134-52.
99. Brixius K., Gross T., Tossios P. et al. Increased vascular selectivity and prolonged pharmacological efficacy of the L-type Ca^{2+} channel antagonist lercanidipine in human cardiovascular tissue. // *Clin Exper Pharmacol Physiol*. – 2005. – Vol. 32. – P. 708–13.
100. Catapano A. *Cardiologia*. – 1997; – Vol. 42. – Suppl 3. – P. 19-26.
101. Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine_G ITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the Elderly and LErcanidipine (ELLE) study. // *Archives of gerontology and Geriatrics*. – 2003. – Vol. 37. – P. 203-21 2.
102. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Circulation*. – 2004. – № 109. – P. 27.
103. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease // *Current Opinion in Lipidology*. – 2000. – Vol. 11. – № 1. – P. 9-23.

104. Dihn D.T., Frauman A.G., Jonston C.I., Fabiani M.E. Angiotensin receptors: distribution, signaling and function // *Clinical Sci.* – 2001. – 100. – P. 481-492.
105. Domanski M.J., Davis B.R., Preffer M.A. et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. // *Hypertension* – 1999; – Vol. 34. – P. 375-80.
106. Elias P.K., D'Agostino R.B., Elias M.F., Wolf P.A. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance // *Exp. Aging. Res.* – 1995. – Vol. 21. – P. 393-417.
107. Elkins J.S., Yaffe K., Cauley J.A. et al. Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function // *Ann Neurol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 68-74.
108. European Society of Hypertension-European of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // *J Hypertens.* – 2013; – Vol. 31. – № 7. – P. 1281-1357.
109. Farley T.A., Dalal M.A., Mostashari F., Frieden T.R. Deaths preventable in the U.S. by improvement sinuse of clinical preventive services // *Am J Prev Med.* –2010. – Vol. 38. – P. 600-609.
110. Fernandez-Escribano Hernandez M., Suarez Fernandez C., Saez Vaquero T. et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. // *Rev. Clin Esp* – 2007. – Vol. 207. – №6. – P. 284-90.
111. Fogari R., Mugellini A., Corradi L. et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. // *J Hypertens.* – 2000. – 18. – Suppl 2. – P. S65.
112. Folstein M.F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – P. 189-198.
113. Franklin S.S. et al. Predictors of diastolic hypertension: The Framingham heart study. // *JACC* – 2004. – Vol. 43. – P. A444-449.

114. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–76.
115. Gasowski J, Staessen JA, Celis H et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial phase 2: objectives, protocol, and initial progress. Systolic Hypertension in Europe Investigators. // *J Hum Hypertens*. – 1999. – Vol. 13. – № 2. P. 135–45.
116. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update: A Report From the American Heart Association *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. e6-e245.
117. Hershey L.A., Olszewski W.A. Handbook of Dementing Illnesses. Ed. by J.C. Morris. N.Y., – 1994. – P. 335-351.
118. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia. In: Handbook of Demented Illnesses. Ed. by J.C. Morris. New York etc.: Marcel Dekker, Inc. –1994. – P. 335-351.
119. Hollman A. Plants in cardiology. *BMJ* – 1992. – P. 1-40.
120. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. // *Am J Hypertens*. – 2004. – Vol. 17. – P. 986–93.
121. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. // *Stroke* –2009. – Vol. 40. – P. 1229–36.4.
122. Killy D.G., Baffigand S.L., Smith T.W. Nitric oxide and Cardiac function // *Circulat. Res*. – 1996. – Vol. 79. – P. 363-380.
123. Larrieu S., Letteneur L., Orgogozo J.M. et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – № 10. – P. 1594–1599.
124. Lawes C.M., Van der Hoom S., Rodgers S. A International Society of Hypertension: Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. // *Lancet* – 2008. – Vol. 371. – P. 1513.

125. Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. // *Neurology* – 2002. – Vol. 59. – P. 1594–96.
126. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – № 6917. – P. 868-874.
127. Lischer Th.F., Cosebtino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. // *Drugs*. – 1998. – Vol. 55. – №4. – P. 309–317.
128. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: A report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. e28-e292.
129. Marx A., Lichtenthal A., Milbredt C. et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens*. 2004; 22: Suppl 2: S236.
130. McClellan K.J. Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. *Drugs*. – 2000. – Vol. 60. – № 5. – P. 1123-40.
131. Nikolaos I.H. Lacunar syndrome. // *Medscape. Drugs & Diseases. Neurology*. – 2015. <https://emedicine.medscape.com/article/1163029-overview>
132. Opie L.H. *Clinical Use of Calcium Channel Antagonist Drugs*. 2nd ed. Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers. – 1990. – P. 298.
133. Opie L.H. *Drugs for the heart*. 4th edition. – Philadelphia. – 1995. P. 16-397.
134. Omboni S., Zanchetti A., for the Multicenter Study Investigators. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. // *J Hypertens*. – 1998. – Vol.16 – P. 1831 -1838.
135. Park J.B. Schiffrin E.L. Small artery remodeling in the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension // *J. Hypertens*. – 2001. – № 19. – P. 921-30.

136. Paterna S., Licata A., Arnone S. et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. // J Cardiovasc Pharmacol. – 1997. – Vol. 29. – Suppl. 2 – P. S50–3.
137. Pedrinelli R., Dell’Omo G., Di Bello V. et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. // J Hum Hypertens. – 2002. – Vol. 16. – P. 79–89.
138. Peng M.I., Jiang X.J., Dong H., et al. Lercanidipine improve renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis undergoing renal artery intervention? // Curr Med Res Opin. – 2015. – Vol. 31. – № 1. – P. 177-82.
139. Qrtiz M., Calcino G., Solvay Pharma- ceuticals et al. Inferred mortality differences between dihydropyridine antihypertensives // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 1116.
140. Ratnasabapathy Y., Lawes C.M., Anderson C.S. The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS): clinical implications for older patients with cerebrovascular disease. // Drugs Aging. – 2003. – Vol. 20. – № 4. – P. 241–51.
141. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. // Ren Fail. – 2005. – Vol. 27. – № 1.– P. 73–80.
142. Robles N.R., Romero B., de Vinuesa E.G. Triatment of proteinuria with lercanidipine associated with rennin-angiotensin axis-blocking drugs. Re. Fail. – 2010. – № 32: – P. 192–197.
143. Rohwedder D., Hacks M. Verapamil. A drug on the threshold of the next decade. Experts in dialogue. Hamburg, Zurich: Wissenschaftsverlag. – 1992. – P. 9-18.
144. Roman M.J., Naqvi T.Z., Gardin J.M. et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 19. – P. 943-854.
145. Romito R., Pansini M.I., Perticone F. et al. Comparative effect of lercandipine, felodipineand nifidipine GTIS on blood pressure and heart rate in patients

with mild to moderate arterial hypertension. The Lercandipine in Adults (LEAD) Study, // J Clin Hypertens (Greenwich) – 2003. – Vol. J5. – №4. – P. 249-53.

146. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta F Influence of treatment with Ca²⁺-antagonistson cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. // Mechanisms of Ageing and Development. – 2001. – Vol. 122. – P. 795-809.

147. Sakurai-Yamashita Y, Harada N., Niwa M. Lercanidipine Rescues Hippocampus Pyramidal Neurons from Mild Ischemia-Induced Delayed Neuronal Death in SHRSP. // Cell Mol Neurobiol. – 2011. – Vol. 31. – № 4. – P. 5617.

148. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease // Arterioscler. Thromb. – 1991. – Vol. 11. – № 5. – P. 1245–1249.

149. Sato M., Nagao T., Yamaguchi I. et al. Pharmacological studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative (CRD-401). Arzneimittelforschung. – 1971. – Vol. 21. – P. 1338-43.

150. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – № 6. – P. 1218-26.

151. Singh–Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle–age in the Whitehall II study // J. Clin. Epidemiol. – 2005. – Vol. 58. – P. 1308-1315.

152. Sonkusare S., Srinivasan K., Kaul C. et al. Effect of donepezil and lercanidipine on memory impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. // Life Sci. – 2005. – Vol. 77. – №1. – P. 1-14.

153. Speccia G. Saccaggi S.P., Chezzi C. et al. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. // Current Therapeutic Research Clin Exp. – 2001. – 62. – P. 315.

154. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarisation in essential hypertension // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – № 4. – P.950-955.
155. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.-L., Baumgartner I. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – № 29. – P. 23152381.
156. Tigerstedt R., Bergman Niere P.G. *Kreislauf Scand Arch Physiol.* // –1898. – № 8. – P. 223-271.
157. Tisaire-Sánchez J., Roma J., Camacho Azcargorta I. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine. // *Vasc Health Risk Manag.* – 2006. – Vol. 2. – № 4. – P. 491-8.
158. Triggle D.J. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. – In: *Calcium antagonists in clinical medicine*. Ed. by M.Epstein. // Philadelphia. – 1998. – P. 1-26.
159. Toyo-Oka T., Nayler W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Pressure*. 1996; 1–26.
160. Viviani G.L. Lercanidipine in Type II Diabetic Patients With Mild to Moderate Arterial Hypertension. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 133–9.
161. Vestra M.D., Pozza G., Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). // *Diab Nutr Metab.* – 2004. – Vol. 17. – P. 259-266.
162. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Recommendations for clinical practice. // *Int J Clin Pract* – 2008. – Vol. 62. – № 1. – P. 97–108.
163. Wimo A., Winblad B., Aguero-Torres H., von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. // *Alzheimer Dis Assoc Disord* – 2003. – Vol. 17. – №2. – P. 63–7.

164. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the Cohort study. // Clin Cardiol. – 2003. – Vol. 26. – Suppl. 2. – P. 17-20.

КРАТКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА (MMSE)

1. Ориентировка во времени. Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла. Дополнительные вопросы могут быть следующие: если больной называет только число спрашивают "Какого месяца?", "Какого года?", "Какой день недели?". Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

2. Ориентировка в месте. Задается вопрос: "Где мы находимся?". Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

3. Восприятие. Дается инструкция: "Повторите и постарайтесь запомнить три слова: карандаш, дом, копейка". Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако, оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний (до результата "65"). Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Другой вариант: просят произнести слово "земля" наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Например, если произносится "ямлез" ставится 4 балла; если "ямлзе" - 3 балла и т.д.

5. Память. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п.3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6. Речь. Показывают ручку и спрашивают: "Что это такое ?", аналогично - часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл.

Просят больного повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.

Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.

Даются три письменных команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предусматривает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. При выполнении третьей команды больному дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

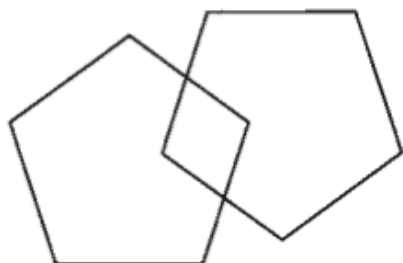


Рисунок 2. Образец изображения, используемый в шкале MMSE.

Интерпретация результатов

Итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности;

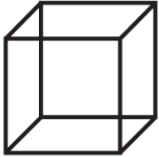
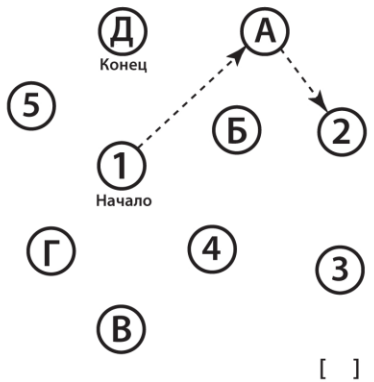
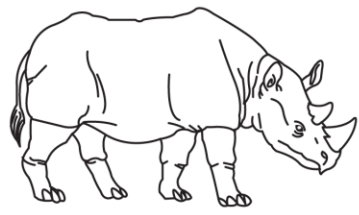
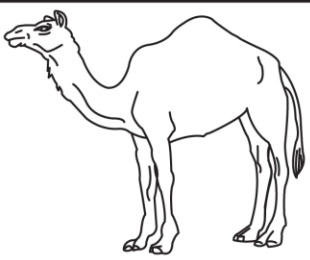
11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

МОНРЕАЛЬСКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ (MoCA)

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
Образование: _____
Пол: _____ Дата рождения: _____
ДАТА: _____

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		 Скопируйте куб []		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла) [] [] [] Контур Цифры Стрелки		БАЛЛЫ
 []		[]		[]		___/5
НАЗЫВАНИЕ						
 []		 []		 []		___/3
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО БАРХАТ ЦЕРКОВЬ ФИАЛКА КРАСНЫЙ Попытка 1 [] [] [] [] [] Попытка 2 [] [] [] [] []		нет баллов
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2		[]		___/2
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНАА ЖЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ		[]		___/1
Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		[]		___/3
4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.						
РЕЧЬ		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []		[]		___/2
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)		[]		___/1
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [] поезд - велосипед [] часы - линейка		[]		___/2
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО БАРХАТ ЦЕРКОВЬ ФИАЛКА КРАСНЫЙ [] [] [] [] []		Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории		[]		___/5
		Множественный выбор		[]		
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город		[]		___/6

© Z.Nasreddine MD Version 7.1

www.mocatest.org

Норма 26 / 30

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30

Проведено: _____

перевод: Посохина О. В.
Смирнова А. Ю.

Добавить 1 балл, если образование ≤ 12