

Афоничева Ирина Игоревна

**МЕСТО АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ТРЕТЬЕГО
ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

14.01.04 - внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Мельник Мария Валерьевна

Официальные оппоненты:

Комиссаренко Ирина Арсеньевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии, профессор кафедры;

Овчинников Юрий Викторович - доктор медицинских наук, доцент, Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г.Москва), кафедра терапии неотложных состояний, начальник кафедры

Ведущая организация: ФГАО ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России.

Защита диссертации состоится «27» октября 2020г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 плейотропными 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.

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 [Чазова И.Е. и соавт., 2018]. Целевого уровня АД по данным актуальных эпидемиологических исследований удается 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% [Чазова И.Е. и соавт., 2013, Мрочек А.Г. и соавт., 2010]. 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 [Бритов А.Н., 2014, Косарев В.В. и соавт., 2013, Кучмин А.Н. и соавт., 2015, Сидоренко Б.А. и соавт., 1999].

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 (ИАПФ) эналаприлом 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 расчетом Корнельского индекса и Корнельского произведения, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением толщины задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), а также с расчетом 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 (ПД), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), толщине комплекса интим-медиа (ТИМ), а также влиять на дисфункцию эндотелия по оценке альбуминурии (АУ) 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-mental State Examination - 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 плейотропной 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 плейотропной 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 монотерапии, 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 cerebellарная 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 поставки 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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования.

В исследуемую группу вошло 72 пациента - лица, страдающие АГ 2-3 степени, из них 25 мужчин (35%) и 47 женщин (65%). 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 лица, не страдающие АГ, 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.

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

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. 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 анамнестические.

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

В группу больных с АГ 3 степени входили пациенты, имеющие ассоциированные клинические состояния, такие как ИБС, ХБП, СД 2 типа и перенесенное ранее ОНМК, 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%).

Методы лабораторного обследования больных.

Всем пациентам исследуемой и контрольной групп в начале и конце периода наблюдения выполнялись следующие лабораторные исследования: биохимический анализ крови с определением содержания: мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. Выполнялся подсчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ; определение АУ – с помощью диагностических тест-полосок (МикроальбуФан) для исследования мочи полуколичественным анализом на альбумин и креатинин фирмы Erba.

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. Также всем пациентам исследуемой группы в начале и в конце наблюдения выполняли СМАД. 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.

ЭКГ-исследование проводилось в 12 стандартных отведениях, с последующей оценкой признаков гипертрофии миокарда левого желудочка по Индексу Корнелла и Корнельскому произведению.

ЭхоКГ-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.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и определение ТИМ проводились линейным датчиком с частотой 8 мГц, ТИМ определялась на высоких частотах в проксимальной части общей сонной артерии. ЛПИ определялся как отношение САД в дистальном участке задней большеберцовой артерии к САД на плечевой артерии.

С целью нейровизуализации выполнялась КТ ГМ на 16-тисрезовом аппарате Optima CT20 для пациентов, у которых выявлялись КН хотя бы по одной шкале нейропсихологического тестирования.

Нейропсихологические тесты.

Для объективной оценки когнитивного статуса использовалась краткая шкала MMSE. 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 – предметные 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 MoCA, оценивающая концентрацию внимания, память, язык, исполнительные функции, зрительно-конструктивные навыки, счет, ориентацию, абстрактное мышление. Суммарное количество баллов более 26 трактовалось как норма.

Методика лечения.

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 в суточной дозировке 10-40 мг максимально в зависимости от гемодинамических показателей). По показаниям также назначали: бета-адреноблокаторы (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 лерканидипина до 20 мг сутки максимально и ИАПФ эналаприла до 40 мг сутки (двукратный прием с промежутком в 12 часов).

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

Статистическая обработка результатов исследования.

Статистическая обработка полученных 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 $r \geq 0,7$.

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 года.

Необходимо отметить, что по данным Росстата численность населения на 1 января 2018 года в Тульской области составляла 1 485 316 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 показателю сердечно-сосудистой смертности по Центральному федеральному округу 10 место, в РФ 76 место.

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. Отмечается рост заболеваемости АГ 1 степени на 4,7%, АГ 2 степени на 1,1 %, АГ 3 степени на 2%. В целом прирост заболеваемости АГ 1-3 степени за период с 2017 по 2018 года составил 1,9%. 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 1 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 ИАПФ являлись: рамиприл 5,3% и 10,7%, периндоприл 11,5% и 4,2%, при непереносимости ИАПФ назначалась антагонисты рецептора ангиотензина II: лозартан 11,2% и 7,3%, валсартан 9,7% и 2,8% в амбулаторном и стационарном звене соответственно.

Среди бета-адреноблокаторов 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 1 - Частота назначения классов антигипертензивных препаратов при амбулаторном и стационарном лечении пациентов с АГ в Щёкинском районе Тульской области

Фармакологическая группа антигипертензивных препаратов	Частота назначения амбулаторно, %	Частота назначения 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: индапамид – 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, являлся 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%.

Результаты исследования.

Из таблицы 2 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.

В исследуемой группе среднедневные и средненочные показатели АД и ПД по данным СМАД в среднем значимо превышали аналогичные показатели в контрольной группе. Среднедневное САД было выше на 19%, среднедневное ДАД – на 26%, средненочное САД - на 20%, средненочное ДАД - на 30%, ПД - на 16%, соответственно.

Таблица 2 - 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
Среднее ночное САД, мм рт.ст.	129,30±6,20	107,40±11,40	p≤0,001
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

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. 3).

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.

В таблице 3 также представлена статистически значимая разница (p≤0,001) показателей КФ, средние баллы исследуемой группы ниже баллов контрольной группы по шкале MoCA на 6,5%, по шкале MMSE на 5,9%, что подтверждает суждение о том, что АГ является фактором риска в развитии когнитивных дисфункций.

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.

Таблица 3 - Показатели структуры миокарда левого желудочка, состояния сосудистой стенки, фильтрационной способности почек, когнитивных функций исследуемой и контрольной групп при исходном обследовании

Показатель	Исследуемая группа N=72	Контрольная группа N=20	p≤
МЖП, мм	12,88±3,90	9,14±1,18	0,001
ЗСЛЖ, мм	13,10±1,69	8,65±1,56	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	138 (119;186)	94,5 (87,75;101,75)	0,001
ЛПИ	0,92±0,11	0,95±0,05	0,05
АУ, мг/ммоль	1,67 (0,57;11,3)	0,56 (0,56;1,1)	0,05
ТИМ, мм	0,88±0,09	0,76±0,06	0,05
MMSE, баллы	25,5±2,39	27±1,17	0,05
MoCA, баллы	26,2±2,40	27,9±1,17	0,05
Мочевина, ммоль/л	8,3,1±3,75	5,89±1,09	0,05
Креатинин, мкмоль/л	95,70±29,30	79,7±10,8 (77,75;89)	0,001

По результатам опросника MoCA 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.

В таблице 4 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) 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 МоСА 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 4 - Сравнительная характеристика лабораторных, инструментальных показателей и баллов шкал MMSE и МОСА у пациентов с АГ в зависимости от наличия/отсутствия КН

Показатели	Нет КН (N=24)	КН (N=42)	Разница %	p<
Возраст, лет	52,90±10,70	68,60±5,90	29,70	0,001
MMSE, 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, ммоль/л	4,50±1,47	5,38±2,11	19,6	0,05
ТИМ, мм	0,83±0,11	0,90±0,08	8,43	0,01

Результаты лечения.

Средняя доза лерканидипина на 2 неделе лечения составила 17,8±4,20 мг/сут., на 4 неделе - 18,3±3,75 мг/сут., к концу исследования пациенты получали препарат в дозе 18,3±3,75 мг/сут. Средняя доза эналаприла составила: на 2 неделе 18,4 мг±5,54 мг/сут., на 4 неделе 24,4±10,46 мг/сут., к концу исследования 26,4 ± 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 пациента (47,2%) в составе комбинированной терапии. Необходимо также отметить, что 88% пациентов вели дневник СКАД.

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 5, к моменту завершения исследования по данным СМАД и СКАД наблюдалось статистически значимое снижение цифр АД. 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%. Процент достижения целевого уровня АД к концу исследования составил 88%.

К концу исследования с высокой степенью достоверности отмечалось снижение показателей жесткости сосудистой стенки - доклинических атеросклеротических признаков поражения артерий: ЛПИ на 3% и ПД на 4% от исходного уровня. 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.

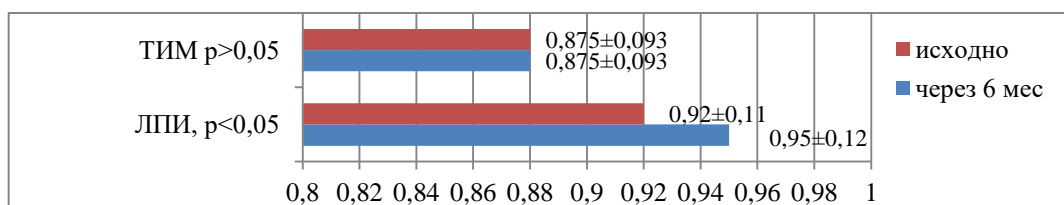
Таблица 5 - Показатели СМАД, СКАД, ПД и ЛПИ в исследуемой группе пациентов исходно и через 6 месяцев лечения (М±σ, [95% ДИ])

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев	p
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
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	78,70±10,30	<0,001

мм рт.ст.	[91,40; 96,50]	[76,30; 81,10]	
ЛПИ	0,92±0,11 [0,92; 0,97]	0,95±0,12 [0,89; 0,94]	<0,05

Показатели ТИМ за 6 месяцев терапии не претерпели существенной динамики, что вероятно связано с коротким периодом наблюдения (рис.1).

Рисунок 1 – 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 6.

Таблица 6 - Динамика биохимических показателей исходно и на фоне лечения у пациентов исследуемой группы (M±σ или Me (25, 75 перцентиль))

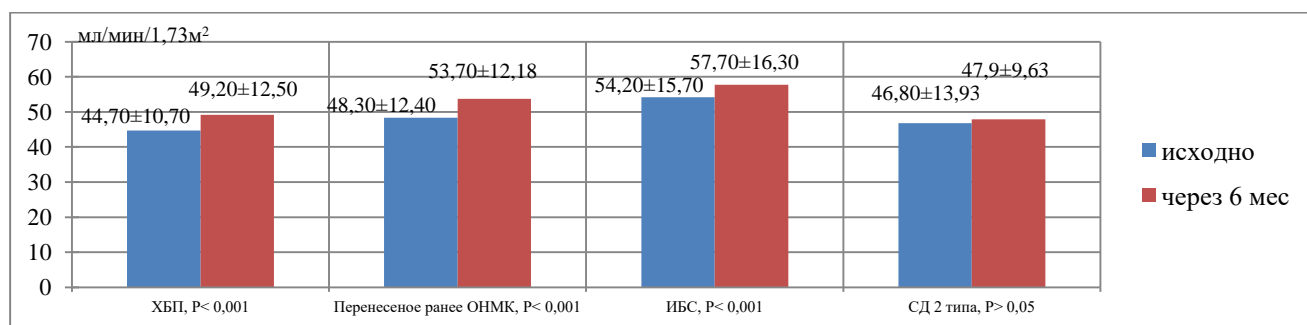
Показатели	Исходно	Через 6 месяцев	p
Мочевина, ммоль/л	8,31±3,75	8,07±3,62	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	95,70±29,30	92,75±25,80	≤0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	5,11±1,95	5,26±1,52	>0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	369,83±105,29	373,69±87,37	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,56±1,46	5,04±0,72	≤0,01
ТГ, ммоль/л	1,95±1,36	1,82±1,17	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,91±0,91	2,41±0,70	≤0,001
АУ, мг/ммоль	1,69 (0,57;11,30)	1,13 (0,56;3)	≤0,01
СКФ мл/мин/1,73м ²	66,40±15,30	72,40±17,70	≤0,001

В конце исследования произошли статистически значимые положительные изменения в виде снижения уровня концентрации креатинина на 3,2%, что сопровождалось значимым повышением СКФ на 9%. 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. В подгруппе пациентов с АГ 2 степени ОХС снизился на 10%, ХС ЛПНП – на 11,8%, в подгруппе пациентов с АГ 3 степени ХС ЛПНП – на 16,1%. Со стороны уровня

глюкозы крови, мочевой кислоты и мочевины статистически значимых различий не выявлено. 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 также продемонстрировано в таблице 6.

В конце исследования произошло статистически значимое улучшение фильтрационной способности почек на фоне терапии, 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% ($p < 0,05$). Однако в подгруппе больных с СД 2 типа улучшения функционального состояния почек на фоне проводимой терапии не произошло, вероятно, ввиду многофакторного поражения выделительной функции почек: с одной стороны, обусловленного влиянием высокого уровня АД, с другой стороны – высоких уровней гликемии, а также вследствие короткого периода наблюдения (рис. 2).

Рисунок 2 - Диаграмма динамики СКФ исходно и через 6 месяцев терапии у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями



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. 7).

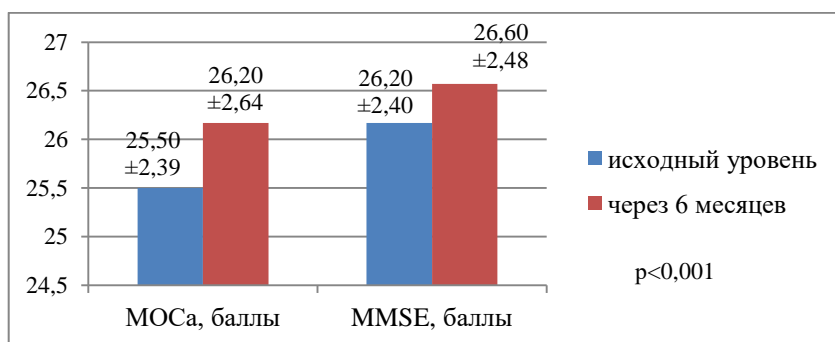
Таблица 7 - Динамика показателей структуры миокарда ЛЖ по данным ЭКГ и ЭхоЭКГ исходно и через 6 месяцев терапии в исследуемой группе пациентов (M±σ или Me (25, 75 процентиль))

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

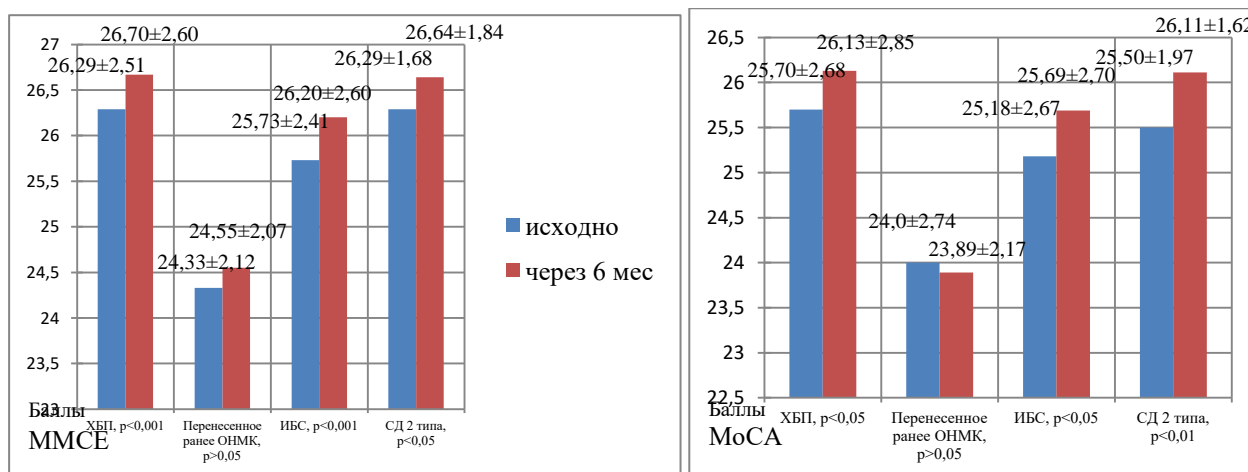
У пациентов в конечной точке исследования выявлено статистически значимое улучшение показателей КФ по данным шкал опросников уровень баллов MMSE снизился на 2,6%, МОСА на 1,5% ($p \leq 0,001$), что может быть объяснено нейропротективной способностью лерканидипина при лечении АГ 2-3 степени (рис. 3).

Рисунок 3 - Диаграмма динамики показателей MMSE и MoCA в группе исследования на фоне лечения



Оценивая динамику изменения КН у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями, необходимо отметить положительные статистически значимые улучшения баллов шкал МоСА и MMSE. Так, в подгруппе больных с 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 МоСА 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. 4).

Рисунок 4 - Диаграммы динамики баллов шкал MMSE и MoCA исходно и через 6 месяцев лечения у пациентов с АГ 3 степени и ассоциированными клиническими состояниями



Обсуждение полученных результатов исследования.

В настоящее исследование включены результаты обследования и лечения 72 пациентов, которые вошли в состав исследуемой группы, с установленным диагнозом АГ 2 – 3 степени. 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 [Бубнова М.Г., 2011, Гринштейн Ю.И. и соавт., 2011, Кузнецова Т.Ю. 2009, Портнова Е.В., 2013, Folstein M.F., 1975, Salonen J.T. et al., 1991].

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 [Гаврилова Н.Е. и соавт., 2017, Елфимова Е.М. и соавт., 2016, Шулуток Б.И., 1987]. В нашем исследовании было 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. [Benetos A. et al., 1997]. По результатам нашего исследования выявлено снижение показателя ПД на 4% от исходного уровня на фоне проводимой гипотензивной терапии, что свидетельствует о способности лерканидипина влиять на ригидность сосудистой стенки, снижать риски развития инсульта, ТИА и инфаркта миокарда.

Одновременно, в ходе исследования продемонстрировано снижение среднего уровня атерогенного ХС ЛПНП 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 [Borghi C. et al., 2005].

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 у пациентов с ХБП, что подтверждено увеличением СКФ в подгруппе больных с ХБП на 10,1% ($p < 0,001$) 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 [Robles N.R. et al., 2010].

В ходе проводимого нами исследования определялся и оценивался маркер эндотелиальной дисфункции – АУ, доклинический показатель поражения органов-мишеней при АГ [Karalliedde J. et al., 2004, Pedrinelli R. et al., 2002, Volpe M., 2008]. В нашем исследовании терапия лерканидипином сопровождалась достоверным снижением АУ на 33,1% ($p < 0,001$).

В многочисленных многолетних исследованиях доказывалось, что АГ является независимым фактором риска развития КН и деменции, особенно у пациентов пожилого возраста [Киландер Л. Соавт., 2005, Elias P.K. et al., 1995, Elkins J.S. et al., 2005, Singh-Manoux A. et al., 2005]. Через 6 месяцев монотерапии лерканидипином и при его комбинации с эналаприлом легкие КН у пациентов с АГ 2 степени выявлялись в 23,1%, у больных с АГ 3

степени умеренные КН определялись у 13%, легкие КН у 58,7%. 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. В конце исследования также отмечено статистически значимое повышение баллов MoCA на 2,6% ($p < 0,001$), MMSE на 1,5% ($p < 0,001$), что говорит об улучшении КФ в исследуемой группе.

По результатам нашего исследования лерканидипин продемонстрировал также метаболическую нейтральность. Все эти факторы расширяют возможности применения лерканидипина у пациентов сопутствующей патологией: подагрой, дислипидемией, сахарным диабетом и метаболическим синдромом.

ВЫВОДЫ

1. Частота назначения группы антагонистов кальциевых каналов третьего поколения в целом у пациентов с установленным диагнозом АГ в Щекинском 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Мельник М.В., **Афоничева И.И.**, Белобородова А.В. «Роль плеотропных эффектов блокатора кальциевых каналов лерканидипина в лечении артериальной гипертензии» // Анестезиология и реаниматология. 2016. №5. С395-398.
2. Мельник М.В., **Афоничева И.И.**, Казюлин А.А. «Контроль уровня артериального давления как профилактика когнитивных нарушений» // Системные гипертензии. 2016. №4. С56-59.
3. **Афоничева И.И.**, Мельник М.В., Князева С.А., Казюлин А.А. «Плейотропная органопroteкция при артериальной гипертензии 2-3-й степени» // **Системные гипертензии. 2018.** №4. С47-52.
4. Melnik M.V., **Afonicheva I.I.**, Knyazeva S.A., Lapidus N.I., Shikh E.V., Nurtazina A.Y., et al. Effective end-organ protection in arterial hypertension: possibilities of third-generation calcium antagonists. **Electron J Gen Med.** 2018; 15(4): em65. <http://www.ejgm.co.uk/download/effective-end-organ-protection-in-arterial-hypertension-possibilities-of-third-generation-calcium-7468.pdf> (дата обращения: 22.03.2020).