

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВЕНАДЦАТИМЕСЯЧНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ НИТРЕНДИПИНА ИЛИ АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Х.Ф. Юсупова, Г.Ж. Абдуллаева, Г.А. Хамидуллаева, З.Т. Машкурова,

Ш.М. Машарипов

Введение Артериальная гипертензия (АГ) – один из основных факторов, обуславливающих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В целом по данным ESH/ESC за 2018 год, распространенность АГ находится в диапазоне 30–45% общей популяции, с резким возрастанием по мере старения. На сегодняшний день ситуация в мире такова: 15-40% взрослого населения страдают АГ, у лиц старше 65 лет АГ выявлена в 30-50% случаях. 76% больных, страдающих АГ, подвержены вероятности умереть в течение 10 лет [1]. Доказано существование взаимосвязи между повышенным артериальным давлением (АД) и риском развития патологии центральной нервной системы, в первую очередь – инсульта и когнитивных нарушений [2]. Церебральные осложнения АГ возникают наиболее рано, доминируют и вносят наибольший вклад в структуру смертности, связанной с АГ.

В многочисленных исследованиях была выявлена взаимосвязь между приемом антигипертензивных препаратов (АГП) и состоянием когнитивной функции, что подтверждает положительное влияние антигипертензивной терапии (АГТ) на замедление темпов прогрессирования когнитивных нарушений [3-6]

Анализ данных ряда опубликованных работ продемонстрировал взаимосвязь между лечением блокаторами кальциевых каналов (БКК) и меньшим нарушением когнитивных функций у пациентов по сравнению с использованием других АГП [6-8]. Однако, при анализе результатов большинства обсервационных исследований не учитывали тип назначавшихся БКК, хотя в некоторых из них показаны преимущества дигидропиридиновых производных [9]. Исследования на животных продемонстрировали, что дигидропиридиновые БКК могут влиять на продукцию и клиренс амилоида в головном мозге (патологический субстрат болезни Альцгеймера). Другой возможный механизм влияния терапии БКК на когнитивные функции – защита нейронов от входящего избыточного потока ионов кальция, который может запускать процессы апоптоза [10-12]. В ряде экспериментальных работ вышеописанные положительные эффекты наблюдались при использовании нитрендипина, никардипина, лерканидипина, нимодипина и некоторых других, редко применяемых БКК [11-13].

Особое место среди препаратов данного класса занимает нитрендипин, который в большей степени, чем другие АК (нилвадипин, нимодипин, никардипин и лерканидипин), обладает способностью блокировать образование бета-амилоида, а также повышает его клиренс в

отличие от фелодипина и амлодипина [14]. Клиническая эффективность нитрендипина была доказана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) и Systolic Hypertension in China (Syst-China) [15-16].

Хорошо известно, что часто назначаемым и наиболее изученным дигидропиридиновым БКК является амлодипин. Его высокая антигипертензивная и органопротективная эффективность давно доказаны. Вместе с тем нитрендипин - это малоизученный БКК с нейропротективной активностью. В связи с чем целью нашего исследования явилось оценить сравнительную антигипертензивную, органопротективную и нейропротективную эффективность комбинированной терапии с включением нитрендипина или амлодипина у пациентов АГ.

Материал и методы исследования. Согласно протоколу в исследование включались больные с I-III степенью АГ (ESC/ESH 2018), в возрасте 30-75 лет, обоего пола, без тяжелых сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, аритмии сердца, сахарный диабет). Всем больным на этапе до лечения и 12-месяцев терапии измеряли офисное АД по методу Короткова, с целью изучения суточного профиля АД (СПАД) проводили суточное мониторирование АД (СМАД) («Регистратор BR-102 plus» (SCHILLER, Switzerland)).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации ЭхоКГ в М- и В-режимах [Sahn D.J., Demaria A., 1987] на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия). Толщину комплекса интима/медиа (КИМ) общей сонной артерии оценивали методом дуплексного сканирования.

Уровень микроальбуминурии (МАУ) в утренней моче определялся методом ферментативного анализа на биохимическом анализаторе «Daytona TM» фирмы «Rendox» (Великобритания), позволяющего оценить МАУ в пределах 30-300 мг/л и выше.

Состояние артериальной жесткости оценивали методом апplanationной тонометрии с использованием аппарата SphygmoCor («AtCor Medical», Австралия).

При появлении побочных явлений заполнялась соответствующая анкета, с указанием причин выбывания больного из исследования. Титрование доз АГП проводилось через каждые 2 недели терапии. При достижении целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) дозы препаратов не увеличивались, при недостижении целевого уровня АД дозы увеличивались каждые 2 недели до достижения максимальных доз.

Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейро-психологических тестов: тест Мини-Ког (рисование часов, воспроизведение слов), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА), опросник по самооценке памяти, внимания, мышления, способности справляться со своими делами, способности принимать решение. Для оценки уровня тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Статистические методы исследования проводились с использованием программ пакета Microsoft Office Excel–2007 и Statistics 6.0 для Windows. Для всех видов анализа статистически значимым считали значения $p < 0,05$. Результаты представлены как $M \pm SD$.

Результаты исследования. В исследование было включено 55 больных мужчин и женщин с I–III степенью артериальной гипертензии (АГ) по классификации (ESC/ESH, 2018), находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии. До начала терапии систолическое АД (САД) составило $158,3 \pm 16,04$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – $96,01 \pm 9,7$ мм рт.ст. (таблица 1). Средний возраст больных составил $59,8 \pm 11,9$ лет, средняя длительность АГ – $11,19 \pm 7,44$ лет. Из них женщин-38(69%), мужчин-17(31)%. У 56,4% пациентов выявлено ожирение I-II степени (индекс массы тела по формуле Кетле ≥ 30 кг/м²), всего 4 пациента были с нормальной массой тела, остальные с повышенной массой тела. В целом по группе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по критериям ESC/ESH 2018 года [рекомендации АГ2018] выявлена у 72,7% больных. В 70,9% случаев выявлялась дислипидемия, в 60% случаев - утолщение КИМ и у 45,5% больных – повышена жесткость сосудов. Таким образом, по стратификации риска больных АГ более половины имели высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных АГ, прошедших 12 месячную комбинированную терапию с включением нитрендипида или амлодипина

Показатели	В целом n=55	1 группа n=39 нитрендипин		2 группа n=16 амлодипин
Ср.возраст (лет)	$59,8 \pm 1$ 1,9	$61,07 \pm 11$,3	д	$55,87 \pm 12,5$
Длительность АГ(годы)	$11,19 \pm$ 7,4	$11,5 \pm 7,8$ 9	д	$9,7 \pm 6,14$
САД (мм рт.ст.)	$158,3 \pm$ 16,04	$156,2 \pm 15$,4	д	$160,69 \pm 14,$ 36
ДАД (мм рт.ст.)	$96,01 \pm$ 9,7	$95,1 \pm 9,3$	д	$97,25 \pm 10,3$ 7
АД ср (мм рт.ст.)	$116,7 \pm$ 10,6	$115,5 \pm 10$,1	д	$118,3 \pm 10,6$

ИМТ (кг/м ²)	30,5±4, 33	29,9±4,5	д	31,8±3,87
ГЛЖ	40(72,7 2%)	32 (82,05%)	д	13(81,25%)
РЕ/РА < 1,0	42(76,3 6%)	28 (71,8%)	д	14 (87,5%)
КИМ >0,9 мм	33 (60%)	23 (58,9%)	д	10 (62,5%)
СПВ > 10 м/с	25 (45,45%)	20 (51,2%)	д	5 (31%)
Дислипидемия	39 (70,9%)	30 (76,9%)	д	9 (56,25%)

Примечание: P - достоверность различий между группами.

Все больные были распределены в 2 группы: 1 группа - больные на комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) с включением нитрендипина (n=39) и 2 группа - больные на АГТ с включением амлодипина (n=16). Среднесуточная доза нитрендипина составила 13,6±7,58 мг, а амлодипина– 5,35±1,33 мг.

Анализ показателей офисного АД показал хорошую 12-ти месячную антигипертензивную эффективность в обеих группах, независимо от режима терапии (таблица 2). В частности, на фоне терапии как в 1 группе, так и во 2 группе достоверно снижались показатели САД, ДАД и АДср.

Таблица 2

Показатели	В целом N=55	1 группа n=39 нитрендипин	P	2 группа n=16 амлодипин
САД(мм рт.ст.)	<u>158,3±16,04</u> 124,2±10,3*	<u>156,2±15,4*</u> 124,3±10,1*	нд	<u>160,6±14,3</u> 123,7±11,4*

ДАД(мм рт.ст.)	$96,01 \pm 9,7$ $79,1 \pm 5,7^*$	$95,1 \pm 9,3^*$ $79,3 \pm 5,72^*$	нд	$97,25 \pm 10,3$ $78,75 \pm 6,2^*$
АДср(мм рт.ст.)	$116,7 \pm 10,6$ $94,1 \pm 6,69^*$	$115,5 \pm 10,1^*$ $94,3 \pm 6,7^*$	нд	$118,3 \pm 10,6$ $93,7 \pm 6,97^*$
$\Delta\%$ САД	$-21,05 \pm 7,32$	$-20,06 \pm 6,47$	нд	$-20,3 \pm 8,4$
$\Delta\%$ ДАД	$-16,9 \pm 8,83$	$-16,03 \pm 8,72$	нд	$-18,35 \pm 9,05$
$\Delta\%$ АДср	$-18,9 \pm 6,94$	$-18,0 \pm 6,7$	нд	$-20,4 \pm 7,0$
Достижение целевых значений				
САД				
ДАД	51 (92,7%)	33 (84,6%)	нд	15(93,75%)
САД и ДАД	51 (92,7%)	33(84,6%)	нд	14(87,5%)
	51 (92,7%)	33(84,6%)	д	15(93,75%)

Гипотензивная эффективность 12-месячной комбинированной терапии с включением нитрендипида или амлодипина

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения. 2. p - достоверность различий исходных показателей между подгруппами. 3.* - p < 0,001 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения.

В целом была показана положительная динамика показателей СПАД, однако были выявлены преимущества на фоне антигипертензивной терапии с включением амлодипина. В частности, вариабельность САД и ДАД в ночное время достоверно снижалась только во 2 группе больных. При этом во 2 группе больных на фоне АГТ с включением амлодипина значительно снижался индекс нагрузки ДАД в дневное, исходно составив $41,04 \pm 31,5\%$, в динамике – $6,0 \pm 12,0\% < 0,001$, достигнув нормативных значений. Также во 2 группе больных значительно снижался индекс нагрузки САД и ДАД в ночное время (таблица 3).

Таблица 3.

Динамика показателей СПАД на фоне 12-месячной комбинированной терапии с включением нитрендипида или амлодипина

Показатель	В целом N=55	нитрендипин N=39	P	амлодипин N=16
Ср.суточное САД (мм рт. ст.)	<u>130,6±17,4</u> 119,8± 29,7*	<u>130,64±13,5</u> 123,28±9, 38 °	.05	<u>139,0±16,5</u> 101,4±45,5 °
Ср.суточное ДАД (мм рт. ст.)	<u>80,3±12,17</u> 72,4±1 9,8 °	<u>80,2±9,71</u> 75,2±8,94 *	Д н	<u>84,8±13,8</u> 59,14±27,2 °
Ср.дневное САД (мм рт. ст.)	<u>134,13±18,4</u> 119,7± 28,3 °	<u>133,6±16,5</u> 123,7±6,9 8	Д н	<u>141,0±17,5</u> 102,7±46,3 °
Ср.дневное ДАД (мм рт. ст.)	<u>83,0±13,21</u> 77,6±1 1,96 *	<u>82,7±11,6</u> 77,6±8,74 *	Д н	<u>86,8±15,04</u> 70,3±9,3 □
Ср.ночное САД (мм рт. ст.)	<u>127,4±18,6</u> 122,3± 17,2	<u>127,4±17,4</u> 120,4±12, 7 *	Д н	<u>132,5±18,46</u> 113,5±9,35 □
Ср.ночное ДАД (мм рт. ст.)	<u>76,3±11,9</u> 71,86± 12,8*	<u>76,0±11,52</u> 71,2±10,5 8 •	Д н	<u>79,2±12,6</u> 64,83±7,3 □
Вар САД дн (мм рт. ст.)	<u>14,48±5,0</u> 14,04± 2,9	<u>13,5±3,85</u> 13,43±3,1 5	Д н	<u>16,29±6,75</u> 15,52±2,32
Вар ДАД дн (мм рт. ст.)	<u>13,04±6,0</u> 11,1±2 ,33*	<u>12,5±4,66</u> 11,08±2,6 5	Д н	<u>13,9±8,42</u> 11,28±1,98 □
Вар САД н	<u>17,5±21,17</u>	<u>11,8±4,08</u>	н	<u>17,01±5,98</u>

(мм рт. ст.)	12,35± 4,05*	12,3±3,36	д	10,2±3,21 □
Вар ДАД н(мм рт. ст.)	<u>12,9±12,3</u> 9,64±2,82*	<u>9,15±3,58</u> 10,0±3,15	д н	<u>13,41±4,6</u> 9,04±1,69 □
Инд. нагр. САД днем(%)	<u>39,13±34,5</u> 19,5±2 4,6 □	<u>35,15±34,46</u> 14,13±14, 46 □	д н	<u>50,2±33,5</u> 9,25±13,7 □
Инд. нагр. ДАД днем(%)	<u>32,5±30,0</u> 20,3±2 8,5*	<u>29,4±29,2</u> 17,46±24, 12	д н	<u>41,04±31,5</u> 6,0±12,0 □
Инд. нагр. САД ночью (%)	<u>59,3±36,8</u> 48,2±3 1,7*	<u>59,18±38,7</u> 46,9±28,4	д н	<u>65,22±31,35</u> 27,0±22,7 □
Инд. нагр. ДАД ночью (%)	<u>46,01±34,8</u> 29,7±3 4,2°	<u>41,38±36,5</u> 26,72±31, 26	д н	<u>55,89±32,8</u> 10,75±15,56 □

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения. 2. р - достоверность различий исходных показателей между подгруппами. 3. □ - р < 0,001 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, ° - р < 0,02 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, * - р < 0,05 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, • - р = 0,059 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения.

Достижение целевого уровня АД у больных АГ обеспечивало органопротективную эффективность двух режимов комбинированной терапии как с включением нитрендипина, так и амлодипина, выражающуюся в достоверном регрессе ГЛЖ, улучшении объёмных показателей эхогеометрии левого желудочка, уменьшении толщины КИМ общей сонной артерии. Так, обратное развитие ГЛЖ оценивалось по динамике индексированного показателя массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и конечного диастолического размера ЛЖ (КДР) (таблица 4). Достоверная кардиопротективная эффективность АГТ с включением нитрендипина и амлодипина сопровождалась выраженной вазопротекцией, что отмечено достоверным уменьшением толщины КИМ общей сонной артерии в 1 группе пациентов и тенденцией к уменьшению толщины КИМ во 2 группе, а также некоторым снижением уровня МАУ в обеих группах больных (таблица 4).

Динамика маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне 12-месячной комбинированной терапии с включением нитрендипида или амлодипина

Параметры	В целом N=55	нитрендипин N=39		амлодипин N=16
ТМЖП (см)	<u>1,23±0,19</u> 1,18±0,1 7	<u>1,22±0,19</u> 1,18±0,17	Д	<u>1,24±0,21</u> 1,16±0,19
ТЗСЛЖ (см)	<u>0,86±0,14</u> 0,9±0,12	<u>0,85±0,16</u> 0,89±0,12	Д	<u>0,86±0,09</u> 0,92±0,10
КДО/ММЛЖ (мл/г)	<u>0,55±0,11</u> 0,53±0,27	<u>0,55±0,11</u> 0,55±0,09*	Д	<u>0,56±0,07</u> 0,55±0,09
КДР (см)	<u>5,51±0,58</u> 5,21±0,5 3°	<u>5,49±0,65</u> 5,19±0,56^	Д	<u>5,54±0,40</u> 5,28±0,47°
КСР (см)	<u>3,41±0,50</u> 3,35±0,4 6	<u>3,41±0,57</u> 3,37±0,53	Д	<u>5,34±7,6</u> 3,34±0,32
ФВ (%)	<u>67,08±5,4</u> 69,1±12, 2	<u>67,11±5,72</u> 69,06±14,1 4	Д	<u>67,2±4,8</u> 68,46±6,04
РЕ/РА	<u>0,86±0,32</u> 0,83±0,3 1	<u>0,90±0,34</u> 0,83±0,33	Д	<u>0,8±0,26</u> 0,83±0,27
ФИР (сек)	<u>135,2±24,5</u> 132,3±23 ,3	<u>135,5±21,0</u> 132,5±17,9	Д	<u>136,3±31,61</u> 132,4±34,8

ММЛЖ (г)	$\frac{265,6 \pm 95,2}{,6}$ 232,4 \pm 99	$\frac{261,6 \pm 99,05}{2^*}$ 246.18 \pm 76.	Д	$\frac{281,8 \pm 74,8}{255,3 \pm 77,5^*}$
ИММЛЖ (г/м ²)	$\frac{139,08 \pm 35,04}{,9^\circ}$ 116,4 \pm 50	$\frac{139,66 \pm 39,02}{08^\circ}$ 122.07 \pm 47.	Д	$\frac{137,04 \pm 30,04}{124,5 \pm 30,05^*}$
КИМ (мм)	$\frac{1,05 \pm 0,19}{3\Box}$ 0,94 \pm 0,1	$\frac{1,04 \pm 0,22}{0,93 \pm 0,13^\circ}$	Д	$\frac{1,05 \pm 0,18}{0,94 \pm 0,12^\bullet}$
МАУ (мг/24 ч)	$\frac{25,14 \pm 28,86}{44}$ 23,6 \pm 29,	$\frac{20,4 \pm 14,5}{18,7 \pm 14,7}$	Д	$\frac{36,3 \pm 47,8}{24,2 \pm 40,8}$
$\Delta\%$ ИММЛЖ	- $14,16 \pm 34,16$	- $18,56 \pm 40,34$	Д	$-7,73 \pm 14,2$
$\Delta\%$ МАУ	$37,83 \pm 17$ 4,2	$31,89 \pm 144,$ 85	,06	$12,4 \pm 58,4$

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения. 2. р - достоверность различий исходных показателей между подгруппами. 3. \Box - р < 0,001 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, $^\circ$ - р < 0,02 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, * - р < 0,05 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, $^\bullet$ - р = 0,051 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, $^\wedge$ - р = 0,53 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения.

Анализ показателей центральной гемодинамики и артериальной жесткости выявил значительную 12-ти месячную эффективность АГТ, как с включением нитрендипина, так и амлодипина (таблица 5). В частности, на фоне терапии как в 1 группе, так и во 2 группе достоверно снижался показатель центрального САД (цСАД), центрального ПД (цПД) и скорость пульсовой волны (СПВ). Следует отметить, что показатель аортальной аугментации значительно снижался только в 1 группе больных.

Таблица 5.

Динамика параметров центральной гемодинамики и жесткости сосудов на фоне 12-месячной комбинированной терапии с включением нитрендипида или амлодипина

Показатели	В целом N=55	нитрендипин N=39	Р	амлодипин N=16
цСАД (мм рт.ст.)	<u>159,4±21,2</u> 139,5±29, 3°	<u>157,48±19,5</u> 140,3±18, 2□	Д н	<u>164,5±25,05</u> 137,73±25,3 □
цДАД (мм рт.ст.)	<u>82,18±12,7</u> 80,46±11, 91	<u>82,0±11,07</u> 80,31±10, 4	Д н	<u>82,7±16,5</u> 80,8±15,3
цПД (мм рт.ст.)	<u>77,3±16,8</u> 58,8±14,3 □	<u>75,6±14,6</u> 59,6±14,7 □	Д н	<u>81,8±21,3</u> 56,9±13,5□
АА (мм рт.ст.)	<u>19,29±7,92</u> 15,74±7,5 4°	<u>20,48±8,0</u> 16,48±7,2 5*	Д н	<u>16,14±7,0</u> 14,0±8,16
АГ (%)	<u>32,6±9,9</u> 34,06±10, 9	<u>34,16±9,83</u> 35,03±10, 8	Д н	<u>28,78±9,34</u> 31,86±11,21
СПВ (м/с)	<u>10,9±2,92</u> 9,82±2,3* 5*	<u>11,3±3,14</u> 10,18±2,5 5*	Д н	<u>10,08±2,25</u> 8,9±1,34*

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения. 2. р - достоверность различий исходных показателей между подгруппами. 3. □ - р < 0,001 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, ° - р < 0,02 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, * - р < 0,05 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения.

Проведенный анализ влияния антигипертензивной терапии с включением нитрендипина на когнитивные функции у пациентов АГ показал значительное повышение общего балла по тесту Мини-Ког, особенно значительно улучшилось воспроизведение слов в обеих группах больных (таблица 6). Следует отметить, что в 1 группе терапии с включением

нитрендипина прослеживалась тенденция увеличения общего балла по Монреальской шкале MoCa: $24,02 \pm 2,67$ балл исходно и $24,8 \pm 2,89$ балл в динамике ($p=0,09$) в сравнении со 2 группой терапии с включением амлодипина. Следует отметить, что только в 1 группе больных значительно улучшились такие когнитивные функции, как абстракция, отсроченное воспроизведение и память. А также в этой же группе больных прослеживалась тенденция улучшения функции принятия решений.

В результате проведенного тестирования было выявлено, что по шкале HADS выраженность тревоги и депрессии уменьшилась, но не достоверно (таблица 6).

Таблица 6.

Анализ динамики когнитивных функций на фоне 12-ти месячной антигипертензивной терапии с включением нитрендипина или амлодипина пациентов АГ

Показатель	Исходно n=55	нитрендипин N=39	P	амлодипин N=16
Тест Мини-Ког общий балл	$3,82 \pm 1,20$ $4,48 \pm 0,83$ □	$3,76 \pm 1,19$ $4,34 \pm 0,90$ °	нд	$3,94 \pm 1,25$ $4,77 \pm 0,54$ °
воспроизведение слов	$2,14 \pm 0,90$ $2,73 \pm 0,61$ □	$2,05 \pm 0,92$ $2,65 \pm 0,71$ °	нд	$2,33 \pm 0,84$ $2,88 \pm 0,32$ °
рисование часов	$1,67 \pm 0,66$ $1,75 \pm 0,44$	$1,71 \pm 0,65$ $1,68 \pm 0,47$	нд	$1,61 \pm 0,7$ $1,88 \pm 0,32$
Госпитальная шкала HADS Тревога	$6,05 \pm 4,55$ $5,55 \pm$	$6,02 \pm 4,57$	нд	$6,11 \pm 4,63$ $5,27 \pm 4,12$

	4,06		5,68±4,08		
депрессия	<u>4,34±</u> 3,61 4,10± 3,44		<u>3,9±3,45</u> 3,5±2,77	нд	<u>5,22±3,88</u> 4,27±3,65
Общий балл по Монреальской шкале MoCa	<u>24,18</u> ±3,03 24,9± 2,77	<u>7</u> •	<u>24,02±2,6</u> 24,8±2,89	нд	<u>24,5±3,77</u> 25,2±2,53
Зрительно-конструктивные исполнительные навыки	<u>4,05±1,09</u> 4,08±0,97	<u>1</u> 2	<u>4,05±1,1</u> 4,02±1,0	нд	<u>4,05±1,08</u> 4,2±0,87
Называние	<u>2,81±0,51</u> 2,82±0,43	<u>4</u>	<u>2,73±0,4</u> 2,8±0,45	0,07	<u>3,0±0,61</u> 2,83±0,3
Внимание	<u>5,14±1,2</u> 5,23±1,09	<u>2</u>	<u>5,15±1,1</u> 5,2±1,03	нд	<u>5,11±1,36</u> 5,11±1,23
Речь	<u>2,21±0,63</u> 1,91±0,85	<u>5</u> 7	<u>2,10±0,4</u> 1,92±0,6	нд	<u>2,29±0,85</u> 2,3±0,59
Абстракция	<u>1,43±0,63</u> 1,75±0,58°	<u>3</u> 9□	<u>1,39±0,6</u> 1,84±0,4	нд	<u>1,53±0,62</u> 1,5±0,7
Отсроченно	<u>2,58±1,0</u>		<u>1,84±0,4</u>	нд	<u>2,94±1,29</u>

е воспроизведение	<u>32</u> 3,07±1, 22*	<u>9</u> 3,05±1,2 7□		3,1±1,13
Ориентация	<u>39</u> 5,81±0, 5,87±0, 38	<u>1</u> 5,78±0,4 5,82±0,4 5	нд	<u>5,88±0,33</u> 6,0±0
Память	<u>1</u> 7,6±1,7 8,0±1,5 7	<u>2</u> 7,52±1,8 8,23±0,9 7*	нд	<u>7,75±1,49</u> 7,69±2,26
Внимание	<u>48</u> 9,08±1, 9,34±1, 14	<u>8</u> 9,07±1,2 9,3±0,93	нд	<u>9,11±1,88</u> 9,3±1,52
Мышление	<u>33</u> 9,25±1, 9,28±1, 09	<u>4</u> 9,25±1,3 9,2±1,07	нд	<u>9,25±1,35</u> 9,4±1,14
Справляемость с работой	<u>68</u> 8,92±1, 9,23±1, 46	<u>4</u> 9,10±1,3 9,48±1,0	нд	<u>8,5±2,24</u> 8,7±2,08
Принятие решений	<u>74</u> 8,67±1, 9,09±1, 4	<u>1</u> 8,63±1,7 9,01±1,5 1	нд	<u>8,75±1,84</u> 9,25±1,14

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения. 2. p - достоверность различий исходных показателей между подгруппами. 3. □ - p < 0,001 достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, ° - p < 0,02 достоверность

различий до лечения и через 12 недель лечения, * - $p < 0,05$ достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения, • - $p = 0,09$ достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения.

Обсуждение.

Общеизвестно, что ко всем АГП, применяемым для лечения АГ, предъявляются особые требования: они должны обладать не только пролонгированным эффектом в течение суток, способствуя улучшению суточного профиля АГ и регрессу поражений органов-мишеней, но и не маловажна их роль в нивелировании когнитивных нарушений. Все современные классы АГП обладают примерно одинаковой антигипертензивной эффективностью и в одинаковой мере оказывают антиремоделирующий эффект у больных с АГ. Однако не все классы АГП способны улучшать когнитивные расстройства у больных АГ. Следует отметить, что БКК имеют достаточно убедительную доказательную базу в улучшении прогноза больных АГ (ASCOT, TOMHS, PREVENT, ALLHAT). Уникальной особенностью БКК является их способность проникать через гематоэнцефалический барьер и уменьшать метаболизм моноаминовых медиаторов, дефицит которых имеет место при дегенеративных деменциях. Это свойство лежит в основе профилактического их действия в отношении когнитивных нарушений у больных АГ. Одним из новых представителей класса БКК является препарат нитрендипин, относящийся к группе дигидропиридиновых производных и имеющий серьезную доказательную базу [14-16]. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании Systolic Hypertension – Europe [16] изучалось влияние АГТ нитрендипином на предупреждение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов > 60 лет с ИСАГ, также изменение качества жизни и частоты развития постинсультной деменции. Было отмечено снижение сердечно-сосудистой смертности на 27%, развития инфаркта миокарда на 56%, инсультов на 42%, совокупный показатель всех смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых конечных точек снизился на 31%. При этом нитрендипин оказал выраженный церебропротективный эффект, снижая риск развития деменции на 55%. В исследовании Syst-China режим терапии, основанный на нитрендипине, привел к достоверному снижению риска инсульта на 38%, общей смертности – на 39%, сердечно-сосудистой смертности – на 39%, смертности от инсульта – на 58%, всех сердечно-сосудистых событий – на 37% [17].

Наш клинический опыт применения нитрендипина в комбинации с другими АГП показал его высокую эффективность в органопротекции у больных АГ с высоким риском ССО, сопоставимым с режимом терапии, основанным на амлодипине.

Следует отметить, что оба режима терапии значительно улучшали состояние когнитивной сферы больных АГ, в частности, на фоне 12 месячной терапии значительно повышался общий балл по тесту Мини-Ког и улучшалось воспроизведение слов. Однако, только в группе режима терапии основанной на нитрендипине было отмечено увеличение общего балла по Монреальской шкале Моса, значительно улучшились функции абстракции, отсроченного воспроизведения и памяти в сравнении с АГТ с включением амлодипина, что позволяет дифференцированно подходить к выбору тактики лечения больных АГ с выраженными когнитивными нарушениями.

Заключение. Таким образом, показана высокая антигипертензивная эффективность 12-месячной комбинированной терапии как с включением нитрендипина, так и амлодипина. Достижение целевого уровня АД у больных обеспечивало органопротективную эффективность двух режимов комбинированной терапии с включением нитрендипина и амлодипина, выражающуюся в достоверном регрессе ГЛЖ, улучшении объёмных показателей эхогеометрии левого желудочка, уменьшении толщины КИМ общей сонной артерии. Сравнительный анализ динамики результатов психологического тестирования показал преимущества на фоне терапии нитрендипином. В частности, на фоне комбинированной АГТ с включением нитрендипина достоверно увеличился общий балл по Монреальской шкале Моса, значительно улучшились функции абстракции, отсроченного воспроизведения и памяти в сравнении с АГТ с включением амлодипина.

Литература/References

1. GUIDELINES ON ARTERIAL HYPERTENSION MANAGEMENT OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION 2018: WHAT'S NEW? November 2018, *The Clinician* 12(2):10-15
2. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347(9009): 1130
3. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4(8):487-99. doi:10.1016/S1474-4422(05)70141-1.
4. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67-94. doi:10.1161/HYP.000000000000053.
5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiol.* 2014;19(1):7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2014;19(1):7-94. doi:10.1093/euroheartj/eh151.
6. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(9):1413-31. doi:10.1586/ern.09.89.
7. Shah, K., Qureshi, S., Johnson, M., Parikh, N., Schulz, P., Kunik, M. (2009) Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother* 7: v250–v261.
8. Peters, R., Booth, A., Peters, J. (2014) A systematic review of calcium channel blocker use and cognitive decline/dementia in the elderly. *J Hypertens* 32: 1945–1958.
9. Yasar, S., Corrada, M., Brookmeyer, R., Kawas, C. (2005) Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurobiol Aging* 26: 157–163.
10. Fournier, A., Oprisiu-Fournier, R., Serot, J., Godefroy, O., Achard, J., Faure, S.. (2009) Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother* 9: 1413–1431.
11. Bachmeier, C., Beaulieu-Abdelahad, D., Mullan, M., Paris, D. (2011) Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of β -amyloid across the blood–brain barrier. *Eur J Pharmacol* 659: 124–129.
12. Paris, D., Bachmeier, C., Patel, N., Quadros, A., Volmar, C., Laporte, V.. (2011) Selective antihypertensive dihydropyridines lower A β accumulation by targeting both the production and the clearance of A β across the blood brain barrier. *Mol Med* 17: 149–162.
13. Nimmrich, V., Eckert, A. (2013) Calciumchannel blockers and dementia. *Br J Pharmacol* 169: 1203–1210.
14. Chiu WC, Ho WC, Lin MH et al [Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia.](#) *J Hypertens* 2014, 32:938–947
15. Tuomilehto J et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677–84 doi:10.1016/j.jalz.2011.05.2414.
16. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998; 352(9137):1347-51
17. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen J. [Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China \(Syst-China\) Collaborative Group.](#) *J Hypertension.* 1998;16:1823-1829.