

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Тимофеева Оксана Васильевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ В
АНДРОПАУЗАЛЬНОМ И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ**

3.1.20. – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Виталий Викентьевич Скибицкий

Краснодар – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА В АНДРОПАУЗАЛЬНОМ И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ	16
1.1 Артериальная гипертензия и тревожно-депрессивные расстройства в периоды андропаузы и менопаузы: масштабы проблемы и медико-социальная значимость.....	16
1.2 Возможные механизмы ассоциации артериальной гипертензии и тревожно-депрессивных расстройств в андропаузальный и менопаузальный периоды.....	19
1.3 Потенциальные возможности комбинированной фармакологической терапии артериальной гипертензии и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в периоды андропаузы и менопаузы.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Клиническая характеристика больных.....	33
2.2 Методы, использованные при проведении исследования.....	39
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНО-СТРУКТУРНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ВАРИАНТА ВОЗРАСТНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН.....	46
3.1 Сопоставление особенностей циркадного ритма артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в периоды андропаузы и менопаузы.....	46
3.2 Сопоставление эластических свойств сосудов и центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией в периоды андропаузы и менопаузы.....	51
3.3 Сопоставление функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией в периоды андропаузы и менопаузы.....	53

ГЛАВА 4. КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ У МУЖЧИН В АНДРОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ.....	55
4.1 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант» у мужчин в андропаузе.....	55
4.2 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации «блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция + антидепрессант» у мужчин в андропаузе.....	60
4.3 Сравнительная оценка антигипертензивной и вазопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии у мужчин в андропаузе.....	63
ГЛАВА 5. КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ.....	68
5.1 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант» у женщин в менопаузе.....	68
5.2 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации «блокатор рецепторов ангиотензина II +антагонист кальция+ антидепрессант» у женщин в менопаузе.....	72
5.3 Сравнительная оценка антигипертензивной и вазопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии у женщин в менопаузе.....	76
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-СТРУКТУРНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ В АНДРОПАУЗАЛЬНОМ И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ.....	82
6.1 Влияние комбинации «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант» на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у мужчин в андропаузе.....	82
6.2 Влияние комбинации «блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист	

кальция + антидепрессант» на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у мужчин в андропаузе.....	83
6.3 Сравнительная оценка влияния двух вариантов комбинированной фармакотерапии на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у мужчин в андропаузе.....	85
6.4 Влияние комбинации «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант» на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у женщин в менопаузе.....	86
6.5 Влияние комбинации «блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция + антидепрессант» на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у женщин в менопаузе.....	87
6.6 Сравнительная оценка влияния двух вариантов комбинированной фармакотерапии на параметры ФСС миокарда левого желудочка у женщин в менопаузе.....	88
ГЛАВА 7. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ, КАРДИО- И ВАЗОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В АНДРО- И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	90
7.1 Сравнительная оценка антигипертензивной и вазопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии в андропаузальном и менопаузальном периодах.....	90
7.2 Сравнительная оценка кардиопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии в андропаузальном и менопаузальном периодах.....	94
ГЛАВА 8. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В АНДРОПАУЗАЛЬНОМ И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ.....	96
8.1 Влияние комбинированной фармакотерапии на психоэмоциональный статус и	96

когнитивные функции мужчин в андропаузе.....	
8.2 Влияние комбинированной фармакотерапии на психоэмоциональный статус и когнитивные функции женщин в менопаузе.....	98
8.3 Сравнительная оценка эффективности влияния двух вариантов комбинированной фармакотерапии на психоэмоциональный статус и когнитивные функции в андропаузальном и менопаузальном периодах.....	101
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
Выводы.....	121
Практические рекомендации.....	123
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	150
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Акты об использовании предложений.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, поражая около 30-45% взрослого населения в развитых странах [4,5,139,147,161,163,189,203]. Параллельно с этим тревожно-депрессивные расстройства (ТрДР) стали настоящей эпидемией XXI века; их распространенность достигает 20-25% в общей популяции [8,29,123]. Особенно часто эти состояния встречаются в период «гендерно-возрастной» гормональной перестройки, а именно в андропаузальный и менопаузальный периоды.

В России, согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ у взрослых составляет 40-45%, при этом среди мужчин в 25-65-летнем возрасте она достигает уровня 47% и около 40% у женщин [4,5]. С возрастом происходит прогрессивное увеличение численности пациентов с АГ, которое достигает 60% и выше у российских жителей старше 60 лет, однако должный контроль артериального давления (АД) имеет место лишь у 20-30% больных [5,7,45,58,60,92,93].

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания, ключевым фактором риска которых является АГ, остаются основной причиной смертности в России, составляя около 47% от общего числа смертей [15, 60, 83, 89, 91, 93]. Важно и то, что у 15-20% россиян диагностируются ТрДР, а среди пациентов с АГ их частота возрастает до 30-40% [29,33, 75,76,77,87]. Ежегодно увеличивается количество лиц с нарушениями в психоэмоциональной сфере, особенно у лиц мужского пола [31,129].

Большую тревогу на сегодняшний день обоснованно вызывает тот факт, что АГ и ТрДР часто сочетаются, формируя порочный круг взаимного отягощения [1,17,30,32,56,113,118,132,151,171]. Исследование ЭССЕ-РФ показало, что среди пациентов с АГ депрессивные симптомы встречаются в 34% случаев, а тревожные расстройства – в 28% [7,8,58].

На сегодняшний день выявлена тесная взаимосвязь между АГ и ТрДР, которая обусловлена сложным переплетением патофизиологических механизмов, включающих дисфункцию вегетативной нервной системы, хроническую активацию стресс-реализующих систем организма, нарушения нейроэндокринной регуляции и системное воспаление, как у мужчин так и у женщин [44,87,117,118,128,143].

Эти патогенетические механизмы усугубляются в период гендерно-возрастной гормональной перестройки, а именно в андропаузе у мужчин и в менопаузе у женщин [46,56,97,185, 200].

Вегетативная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе как АГ, так и ТрДР вследствие того, что в обоих случаях наблюдается повышение уровня норадреналина и его основного метаболита центральной нервной системы, 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля, в спинномозговой жидкости и/или плазме, способствующее нарастанию дисбаланса вегетативной регуляции с преобладанием симпатической активности и значительному ухудшению вагального контроля, что в итоге приводит к повышению сердечного выброса, увеличению периферического сосудистого сопротивления и стойкому росту артериального давления [17,56,118,123,132]. Важным является и развивающееся при обоих патологических состояниях нарушение регуляции внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , играющего существенную роль в патогенезе как артериальной гипертензии, так и депрессии [123]. Все эти патогенетические механизмы в совокупности потенцируют развитие эндотелиальной дисфункции, ремоделирование сосудов и прогрессирование атеросклероза [24,117,126,145]. Не менее важным звеном патогенеза является возрастной гормональный дисбаланс в андропаузальном и менопаузальном периодах, способствующий гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая наблюдается как при АГ, так и при ТрДР [142,143,165].

Длительно существующая и неконтролируемая АГ приводит к структурным изменениям органов-мишеней: сердца, сосудов, почек, головного мозга, включая лейкоареоз и микроинфаркты, способствуя также развитию ТрДР и когнитивных нарушений [3,14,59,130,140,141,202]. По данным ряда исследований, у пациентов с АГ риск развития когнитивных нарушений на 40-60% выше по сравнению с лицами с нормальным АД, тогда как при сочетании АГ с ТрДР его уровень значительно возрастает [14,59,104,141,143,159,165,202]. В настоящее время аспекту ментального здоровья у лиц с сердечно-сосудистой патологией уделяется огромное внимание во всем мире ввиду того, что когнитивные нарушения имеют значительные социально-экономические последствия [141]. Но наиболее важным является тот факт, что коморбидность АГ и ТрДР способствует значительному увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [16,80,95,113,116,138,150,157,165].

Все вышеперечисленные сложные нейрхимические нарушения имеют

наибольшую выраженность в период возрастного гормонального дисбаланса у мужчин и женщин и создают определенные трудности в подборе эффективной терапии [23,27,69,142].

Хотя патогенетическое обоснование для комбинированной антигипертензивной и психотропной терапии у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР существует, тем не менее в настоящее время отсутствуют окончательно сформированные рекомендации по ведению таких больных. Достаточно большое внимание уделяется проблеме гендерных особенностей течения и прогрессирования АГ, в том числе с коморбидными ТрДР [11,21,22,23,57,100,101,133,148]. В фокусе внимания находится и оптимизация терапии данных клинических групп [35,70,71,72,73,74,94,106,108,109,110]. Однако анализ современной научной литературы демонстрирует ограниченное количество работ, посвященных изучению эффективности комплексной фармакотерапии в периоды возрастного гормонального дисбаланса с учетом данной коморбидности [176]. Имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению аспекта эффективности комбинированной терапии, включающей психотропные препараты, с учетом варианта «гендерно–возрастной» гормональной перестройки (в андропузальном и менопаузальном периодах) у лиц с АГ и коморбидными ТрДР [79].

Известно, что в современной кардиологии возрастает клиническое значение показателей артериальной жесткости и центральной гемодинамики (ЦГд), признанных важными маркерами кардиоваскулярного риска [2,9,10,47,52,111,160,166,172]. При этом у лиц с АГ и ТрДР обоего пола в периоды возрастного гормонального дисбаланса практически не изучено влияние сочетанной антигипертензивной и психотропной терапии на ключевые, прогностически значимые параметры такие как сосудистая жесткость, величина центрального аортального давления (ЦАД), суточный ритм АД, включая его вариабельность, скорость и величину утреннего подъема и степень ночного снижения, процессы ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), когнитивные функции и некоторые другие [79].

Особый научный и практический интерес представляет изучение в период гормональной перестройки гендер-специфических различий в ответе перечисленных параметров на различные варианты комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии, что может иметь важное значение для персонализации

лечения.

Возможно, выявление наиболее оптимальных вариантов комбинированной фармакотерапии у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР с учетом их гендерных особенностей позволит не только обеспечить максимальный антигипертензивный эффект и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, но и улучшить ментальное здоровье, тем самым повысив качество жизни пациентов с этой коморбидной патологией.

Степень разработанности темы

Рост распространенности АГ, депрессии и тревоги вынуждает врачей клинической практики все больше обращать внимание на взаимоусугубляющее сочетание этих нозологий [5,8,15,17,54,77,118,132,143,152]. В то же время особенности суточного профиля АД, артериальной ригидности, ЦАД, функционально-структурного состояния (ФСС) миокарда ЛЖ у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР с учетом гендерного статуса недостаточно исследованы и на сегодняшний день. В литературе имеются лишь единичные данные, освещающие эту проблему [79].

У данной категории пациентов недостаточно исследована возможность использования в составе комплексной терапии групп препаратов, нормализующих состояние не только гемодинамики, но и психоэмоциональной сферы. Кроме того, остается неизученным вопрос, какая из комбинаций препаратов обладает большим позитивным эффектом у мужчин в период андропаузы, а какая – у женщин в период менопаузы?

Цель исследования – повышение эффективности антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах.

Задачи исследования:

1. Провести у пациентов с АГ сопоставление данных 24-х часового контроля артериального давления, показателей ригидности артериальной стенки, характеристик центрального аортального давления, функционального состояния и структуры миокарда ЛЖ, психоэмоционального статуса и когнитивных функций с учетом наличия или отсутствия ТрДР и варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки (андро- или менопаузы).

2. У мужчин с АГ и коморбидными ТрДР в период возрастного андрогенного дефицита сравнить антигипертензивную результативность и кардио-вазопротективные эффекты двух комбинаций препаратов в состав которых включены: периндоприл (из класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента - иАПФ) либо кандесартан (из класса блокаторов рецепторов ангиотензина II - БРА) в сочетании с дигидропиридиновым антагонистом кальция - АК (амлодипином) и антидепрессантом - Анд (тразодоном).

3. У женщин с АГ и коморбидными ТрДР в период возрастного гормонального дисбаланса выполнить сравнение антигипертензивной результативности и кардио-вазопротективных эффектов двух комбинаций препаратов, в состав которых включены: периндоприл (из класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) либо кандесартан (из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II) в сочетании с блокатором кальциевых каналов (амлодипином) и антидепрессантом (тразодоном).

4. Оценить и сопоставить в зависимости от типа гендерно-возрастной гормональной перестройки антигипертензивный и кардио-вазопротективный эффекты у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР различных комбинированных схем терапии, в состав которых входит ингибитор ангиотензинпревращающего фермента либо антагонист рецепторов ангиотензина II, плюс блокатор кальциевых каналов и антидепрессант.

5. Выполнить динамический анализ показателей психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в период возрастной гормональной перестройки в условиях использования двух альтернативных вариантов комплексного медикаментозного воздействия.

6. Определить приоритетную схему комбинированного медикаментозного воздействия у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в андропузальном и менопаузальном периодах, позволяющую достичь оптимального антигипертензивного и психокорректирующего эффектов, а также кардио- и вазопротекции.

Научная новизна исследования

1. Показано, что у пациентов с АГ при наличии коморбидных ТрДР как в андропauзе, так и в менопаузе, степень патологической трансформации параметров 24-часового мониторинга АД, центральной гемодинамики (ЦГд), ригидности артериальной стенки, функционального состояния и структуры миокарда ЛЖ превалирует над таковыми у лиц с сохранным психоэмоциональным статусом.

2. Установлено, что включение антидепрессанта в схему лечения пациентов с АГ и ТрДР ведет к дополнительному увеличению доли лиц, достигших целевого уровня АД, на 25-37,5% вне зависимости от вариантов изученных комбинаций препаратов и гендерно-возрастной гормональной перестройки.

3. Зарегистрировано, что у мужчин с АГ и коморбидными ТрДР в период возрастного гормонального дефицита при сопоставлении двух терапевтических схем комбинация «иАПФ+АК+АнД» в большей степени позитивно трансформирует ключевые параметры суточного профиля АД, жёсткости артерий, функционального состояния и структуры миокарда ЛЖ по сравнению с режимом «БРА+АК+ АнД».

4. Показано, что у женщин с АГ и коморбидными ТрДР в период возрастного гормонального дисбаланса «БРА+АК+АнД» эффективнее корректирует основные параметры гемодинамики (как периферической, так и центральной), морфофункционального статуса миокарда ЛЖ, снижает ригидность артериальных сосудов по сравнению с вариантом «иАПФ + АК + АнД».

5. Выявлено, что при коморбидном сочетании АГ и ТрДР «БРА+АК+АнД» у женщин в менопаузе обеспечивает более выраженные антигипертензивный и кардио-вазопротективный эффекты, чем у мужчин в андропаузе. У пациенток в менопаузальный период комбинация «иАПФ+АК+АнД» превосходит таковую у мужчин в андропаузе лишь по отдельным параметрам, отражающим антигипертензивную и кардио-вазопротективную эффективность.

6. Установлена равнозначная позитивная динамика показателей психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациентов с АГ и коморбидных ТрДР вне зависимости от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки и альтернативных схем фармакотерапии, включающей антидепрессант тразодон.

Теоретическая и практическая значимость исследования

У пациентов с коморбидными АГ и ТрДР в период возрастного гормонального дисбаланса зарегистрированы патологические модификации ключевых характеристик периферического и центрального АД в течение 24 часов, а также показателей эластичности сосудистой стенки, функциональных свойств и архитектоники миокарда ЛЖ. Полученные результаты способствуют расширению понимания воздействия нарушений в психоэмоциональной сфере на динамику развития кардиоваскулярных расстройств и вероятных осложнений, подчеркивая необходимость и важность

своевременного выявления, а также адекватной коррекции таких состояний. Комплекс препаратов антигипертензивного и психокорректирующего действия обеспечивает значимые кардио- и вазопротективные эффекты, а также способствует достижению целевых значений артериального давления у большинства пациентов в андро- и менопаузе. Применение комбинации периндоприла, амлодипина и антидепрессанта тразодона у мужчин в андропаузе ассоциировано с более выраженным антигипертензивным, кардио- и вазопротективными эффектами, чем назначение комбинированной терапии, включающей кандесартан, тогда как у пациенток в менопаузе использование комбинированной терапии с БРА демонстрирует преимущества по контролю АД со значимым улучшением параметров суточного мониторирования, функционально-структурного состояния (ФСС) миокарда ЛЖ, жесткости сосудистой стенки по сравнению с назначением иАПФ. Такая достоверная разница в эффективности разных классов блокаторов РААС дает возможность дифференцированно применять патогенетическую фармакотерапию у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР с учетом варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки, если рассматривать комбинацию периндоприла, амлодипина и тразодона как предпочтительную для мужчин в андропаузе, а комбинацию кандесартана, амлодипина и тразодона – для женщин в менопаузе. Комбинация этих препаратов способствует нормализации психоэмоционального состояния и когнитивных функций в равной степени, независимо от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки, что свидетельствует о целесообразности коррекции психоэмоциональных нарушений у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР.

Методология и методы исследования

Интерпретация полученных данных проводилась на основании комплекса диагностических методов: клинико-anamnestического, инструментального и психологического. Инструментальный блок состоял из ЭКГ, эхокардиографии, а также двукратного суточного мониторинга АД (СМАД) с оценкой параметров центральной гемодинамики и ригидности сосудистой стенки. Психоэмоциональный статус оценивался с помощью стандартных валидизированных тестов, применяемых для оценки депрессии, тревоги, когнитивных нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в период гендерно-возрастной гормональной перестройки в сравнении с пациентами с АГ и отсутствием ТрДР зафиксировано доминирование патологической трансформации ключевых параметров гемодинамики (как периферической, так и центральной) и морфофункционального состояния миокарда ЛЖ

2. У мужчин с АГ и коморбидными ТрДР в период возрастного андрогенного дефицита комбинация «иАПФ+АК+АнД» по сравнению с «БРА+АК+АнД» в большей степени улучшает ключевые показатели суточного профиля АД, эластичности артерий, функционального и структурного состояния миокарда ЛЖ. В период менопаузы преимуществом по эффективности и воздействию на основные суточные показатели АД, выраженность артериальной ригидности, функциональный и структурный статус миокарда ЛЖ обладает схема терапии, базирующаяся на блокаторе рецепторов ангиотензина II.

3. Терапия, основанная на «БРА+АК+АнД», у пациенток в период возрастного гормонального дисбаланса в сравнении с таковой в андропause обеспечивает большую позитивную динамику параметров СМАД, функционального и структурного состояния миокарда ЛЖ, ригидности артерий.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов и сделанных выводов базируется на достаточно репрезентативном объёме выборки из 192 пациентов с АГ в период андро- и менопаузы, среди которых у 132 человек были диагностированы психоэмоциональные расстройства, а также обусловлена строгим соблюдением протокола исследования и корректной статистической обработкой полученного материала.

На объединённом собрании трех кафедр ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: госпитальной терапии, поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина), факультетской терапии 16 октября 2025 года состоялась апробация диссертационной работы, результаты которой отражены в официальном протоколе № 2.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования нашли практическое применение в работе муниципальных учреждений здравоохранения г. Краснодара, а именно 1-го и 2-го отделений кардиологии ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской

помощи г. Краснодара» МЗ КК, отделения терапии ГБУЗ «Городская поликлиника №27 г. Краснодара» МЗ КК.

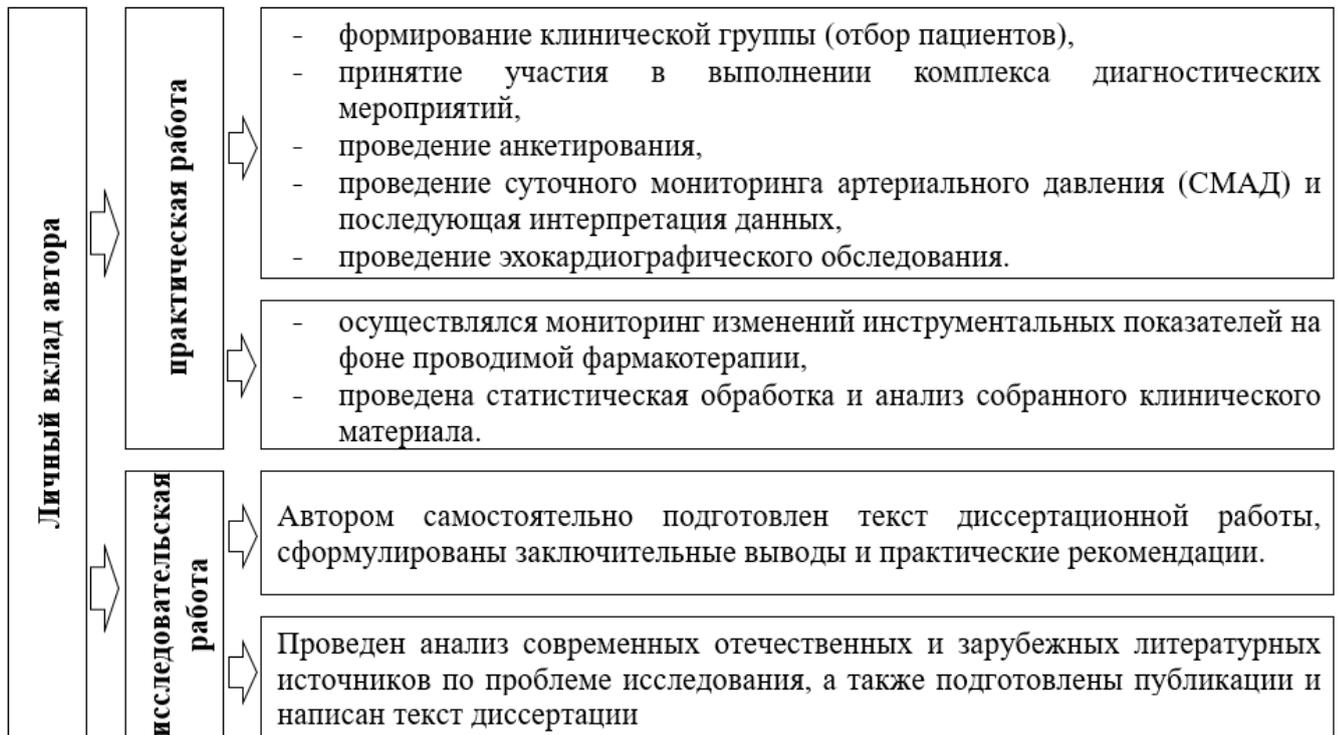
Основные результаты работы представлены на следующих форумах:

Период проведения	Место проведения	Наименование мероприятия
2021г.	г. Белгород	VI Междисциплинарный медицинский форум
	г. Душанбе	XVI научно-практическая конференция "Новые проблемы медицинской науки"
	г. Москва	XVII Всероссийский конгресс "Артериальная гипертензия 2021", online-конференция
	г. Санкт-Петербург	Российский национальный конгресс кардиологов
2022г	г. Москва	XVIII Всероссийский конгресс "Артериальная гипертензия 2022", online-конференция
		Международная конференция "Спорные и нерешенные вопросы кардиологии"
2023г.	г. Москва	Российский национальный конгресс кардиологов
2024г.	г. Москва	Международная конференция "Спорные и нерешенные вопросы кардиологии"
		XIX Национальный конгресс терапевтов
		Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция "Кардиология на марше"
	г. Ставрополь	Форум терапевтов СКФО
2025г.	г. Москва	Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция "Кардиология на марше"
		XXI Всероссийский конгресс "Артериальная гипертензия 2025. От клинических рекомендаций к реальной практике"
		XIII Евразийский конгресс кардиологов, online-конференция

Публикации

По теме исследования опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним.

Личный вклад автора включает в себя следующую проведенную работу:



Объем и структура работы

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, шесть глав с результатами и их интерпретацией, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстративного материала, приложение. В работе содержится 32 рисунка и 34 таблицы. Библиография включает 206 источников литературы, среди которых 97 российских и 109 зарубежных.

ГЛАВА 1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА В АНДРОПАУЗАЛЬНОМ И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ (Обзор литературы)

1.1 Артериальная гипертония и тревожно-депрессивные расстройства в периоды андропаузы и менопаузы: масштабы проблемы и медико-социальная значимость

В настоящее время АГ по-прежнему остается одним из самых распространенных заболеваний в мире, являясь ведущим фактором риска кардиоваскулярных осложнений и смертности [5,139,147,161,163,189,203].

Согласно данным, полученным при проведении исследований ЭССЕ-РФ-2 и ЭССЕ-РФ-3, распространенность АГ среди взрослого населения составила в среднем 44,2% [7,58]. В российской популяции отмечается рост числа пациентов с АГ по мере увеличения возраста, в частности, у мужской категории населения в молодом возрасте (до 40 лет) распространённость этого заболевания находится на уровне около 25%, а среднего возраста – 71% [60].

Обращает на себя внимание то, что увеличение лиц с АГ в РФ произошло в основном за счет мужской популяции. Напротив, распространенность заболевания среди женщин с середины 90-х годов по настоящее время снизилась с 41,1% до 39,9%, в то время как среди мужчин заметно выросла с 39,2% до 47,3% [5,7,58,60]. Проведенные исследования в других странах продемонстрировали приблизительно такие же данные [129,139].

Полученные результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что в российской популяции пациентов, равно как и в других странах мира, имеются некоторые особенности, связанные с половой принадлежностью больных АГ. В частности, женщины лучше осведомлены о наличии у них заболевания, более комплаентны и регулярно принимают антигипертензивные препараты и, как следствие, эффективнее лечатся по сравнению с мужчинами. [5,7,13,176].

Наиболее важной из проблем, связанных с АГ, справедливо считается невысокая частота достижения целевых показателей АД у различных категорий больных. Согласно данным мировой статистики, только 42,9 % мужчин и 53,7 % женщин, которые имеют АГ

и регулярно принимают антигипертензивные препараты, контролируют АД [146]. В России, как показано в ЭССЕ-РФ [7,58], только 41,8% мужчин и 65,5% женщин с АГ получают антигипертензивную терапию, при этом целевых значений АД достигают лишь 16,5% и 34,1% соответственно.

Одной из причин неэффективности лечения гипертонической болезни, так же как и нерегулярного приема антигипертензивных препаратов, являются сопутствующие тревожно-депрессивные нарушения, в большинстве случаев остающиеся нераспознанными в клинической практике [13,16,17,48,49,83,84,131,143,157]. При этом симптоматика депрессии выявляется у 42,5% пациентов, тревоги – у 47,2% [5,8]. Следует особо отметить, что эти расстройства, согласно современной статистике, относятся к числу основных факторов, обуславливающих развитие инвалидности и снижение профессиональной активности [16,41,80,116,119, 120,138,170,191].

Среди факторов риска развития депрессии и тревоги следует упомянуть неблагоприятную наследственность, недостаток социальной поддержки, послеродовой период, наркотическую или алкогольную зависимость, тяжелые соматические заболевания, пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, а также периоды гормонального дисбаланса, а именно андро- и менопауза. В значительной степени именно этим объясняется неуклонный рост депрессии и тревожных состояний [29,56,75,88,103,120,156,158,182].

Анализируя данные литературы, можно сказать, что распространенность этой категории пациентов составляет приблизительно 20-60%, а при целенаправленном обследовании – около 45-95% среди всех больных, приходящих с визитом по поводу любой нозологии к врачам клиницистам [8,29,54,192]. Согласно данным российской статистики за 2024 год, уровень заболеваемости психическими расстройствами на 100 000 человек населения составил 295 у женщин и 337,4 – у мужчин [31].

Как известно, на сегодняшний день депрессия сохраняет лидирующие позиции по количеству лет, прожитых с инвалидностью. Согласно статистическим данным, вероятность инвалидизации у пациентов с депрессией увеличивается в 1,78 раза, а уровень смертности – в 1,8 раза по сравнению с пациентами общей популяции [8,162,165].

Одной из ключевых проблем является частая коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, АГ с ТрДР. В исследованиях было показано, что у пациентов с сочетанием гипертонии и депрессии риск развития больших неблагоприятных

кардиоваскулярных событий намного выше, а общая смертность повышается более чем на 50% [163,165,171,182]. Это послужило поводом для Американской кардиологической ассоциации причислить ТрДР к сердечно-сосудистой патологии [193].

В последние годы определены некоторые гендерные особенности ТрДР. Так, симптомы депрессии у мужчин в возрасте старше 55 лет более выражены, чем у женщин, а развитие депрессивных расстройств у них чаще ассоциировано с наличием тревоги, с соматизацией и когнитивными нарушениями, в то время как у женщин преобладают расстройства тревожного ряда, часто сочетающиеся с депрессией [31,75,129,158,167,168,178,190]. Обилие и разнообразие симптомов, как психоэмоциональных, так и соматических, может затруднять их интерпретацию у мужчин и обуславливать позднюю диагностику АГ и коморбидными ТрДР, что ведет к промедлению назначения эффективной антигипертензивной и психокорректирующей терапии [129]. Однако фактически отсутствуют данные о том, какие именно препараты и их комбинации являются наиболее оптимальными в этих ситуациях.

Исследования последних лет показали, что биологическим фоном для формирования различных психоэмоциональных расстройств являются изменения гормонального профиля, активности гипоталамо-гипофизарной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), как у мужчин, так и женщин [39,40,184]. Очевидно, снижение уровня андрогенов и эстрогенов в крови является важным условием, предрасполагающим к развитию депрессивных и тревожных состояний [18,68,69]. В настоящее время установлено, что пики ТрДР у мужчин и женщин наблюдаются в периоды гормональной перестройки, сопровождающейся изменением уровня половых гормонов [18,27].

Ежегодно у 4-15% пациентов именно в андро- и менопаузальные периоды развиваются ТрДР [31,40,190]. Проблема нарушений психоэмоционального состояния в данный период жизни пациентов широко изучается и обсуждается с 30-х годов прошлого столетия и до настоящего времени. Исследования продолжаются, потому что важность проблемы ТрДР в период гормонального дефицита неуклонно возрастает, так как увеличивается средняя продолжительность жизни пациентов.

Таким образом, АГ и коморбидные ТрДР представляют собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем современности, которая приобретает особую актуальность в периоды гормональной перестройки организма — андропаузы у мужчин

и менопаузы у женщин. В эти периоды ТрДР могут оказывать отрицательное воздействие не только на параметры сердечно-сосудистой системы, значимо их ухудшая, но также влиять на социальную и личную жизнь пациентов, приводя к выраженной социальной дезадаптации [27,75,104,131].

Сочетание АГ и коморбидных ТрДР в периоды андропаузы и менопаузы – достаточно частая ситуация в реальной клинической практике. Однако до конца не изучено влияние аффективных расстройств на особенности клинического течения АГ в андро- и менопаузальном периодах, а также степень выраженности нарушений когнитивных функций у больных данной категории. На сегодняшний день известно, что депрессия именно в этот период жизни пациентов ассоциирована с увеличением риска возникновения различных проявлений ишемической болезни сердца на 30-87%, риска фатального и нефатального инсульта — на 29-63% [16,117,18,119,120,138].

Таким образом, своевременное начало адекватного лечения представляется крайне важным как у мужчин, так и женщин, поскольку сочетание АГ и коморбидных ТрДР сопровождается ухудшением контроля АД и способствует увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений в обеих группах пациентов, а сочетание АГ и коморбидных ТрДР в андропаузальный и менопаузальный периоды ассоциировано с еще более значимым риском данных осложнений.

Учитывая важность и практическую значимость данной коморбидной патологии, можно предполагать, что будет иметь большое значение не только своевременное выявление ТрДР у пациентов с АГ в андро- и менопаузальный периоды, но и определение оптимальных схем комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии с целью обеспечения максимальной кардио- и вазопротекции.

1.2 Возможные механизмы ассоциации артериальной гипертензии и тревожно-депрессивных расстройств в андропаузальный и менопаузальный периоды

Современные исследования убедительно демонстрируют существование сложных патофизиологических взаимосвязей между сердечно-сосудистой патологией, в частности, АГ, гормонального дисбаланса и психоэмоциональных расстройств тревожно-депрессивного ряда [1,30,56,113,118,125,132,150,151]. Это приобретает особую значимость в периоды возрастной гормональной перестройки организма - андропаузы и

менопаузы. Данные физиологические переходные этапы сопровождаются глубокой реорганизацией нейроэндокринной регуляции, создающей уникальные условия для манифестации или прогрессирования как кардиоваскулярных, так и психических нарушений, и в частности, ТрДР [39,53,63,64,68,69,151].

В андропаузальном периоде ключевым патогенетическим фактором становится прогрессирующее снижение уровня тестостерона, которое оказывает системное воздействие на организм [53]. Многочисленные клинические исследования подтверждают, что возрастной гипогонадизм ассоциирован с комплексом метаболических и сосудистых нарушений: происходит значительное повышение активности симпатoadреналовой системы, что проявляется увеличением базального уровня катехоламинов и усилением их секреции в ответ на стрессовые стимулы; развивается выраженная эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся снижением продукции вазодилатирующих факторов, прежде всего оксида азота, и повышением выработки вазоконстрикторных субстанций; инициируется активация системного воспаления с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа; формируется инсулинорезистентность, которая сама по себе является независимым фактором риска развития АГ [68,69,81,134]. Особого внимания заслуживает влияние андрогенного дефицита на активность (РААС). Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что низкий уровень тестостерона коррелирует с повышением активности ангиотензина II и альдостерона, что создает дополнительные предпосылки для развития и прогрессирования артериальной гипертензии [53,69].

Менопаузальный период у женщин характеризуется не менее значимыми гормональными изменениями, прежде всего выраженным снижением уровня эстрогенов [39,40,142]. Эстрогенный дефицит приводит к ряду патофизиологических сдвигов, имеющих принципиальное значение для развития как сердечно-сосудистой, так и психической патологии: уменьшается вазодилатирующий потенциал сосудистой стенки вследствие снижения синтеза оксида азота и простациклина; нарастает активность симпатической нервной системы, потенцирующая увеличение периферической сосудистой ригидности за счет активации процессов фиброза и снижения эластичности; инициируется трансформация регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что проявляется нарушением суточного ритма секреции кортизола и снижением

чувствительности глюкокортикоидных рецепторов [6,25,26,63,64,185,201]. Важно отметить, что эстрогены оказывают выраженное протективное действие на центральную нервную систему, модулируя активность моноаминергических систем, дефицит которых в менопаузе способствует развитию тревожно-депрессивных расстройств через изменение баланса нейротрансмиттеров, особенно серотонина и норадреналина, в ключевых структурах мозга, таких как префронтальная кора, гиппокамп и миндалевидное тело [27,61,97,201].

Одним из центральных звеньев патогенеза АГ и коморбидных ТрДР в рассматриваемые периоды является дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, гиперактивация которой приводит к повышенной продукции кортизола, снижению чувствительности глюкокортикоидных рецепторов и нарушению механизмов отрицательной обратной связи [27,39,40,53]. Гиперкортизолемиа оказывает многообразное патологическое воздействие на организм: с одной стороны, она способствует развитию инсулинорезистентности, которая является общим патогенетическим звеном как для артериальной гипертензии, так и для депрессивных расстройств; с другой – высокие уровни кортизола оказывают прямое повреждающее действие на структуры гиппокампа, усугубляя симптоматику ТрДР и вместе с тем потенцируя развитие абдоминального ожирения - независимого фактора риска сердечно-сосудистой патологии [87,97,128].

Значительную роль в развитии и поддержании как артериальной гипертензии, так и тревожно-депрессивных расстройств в андро- и менопаузальном периодах играет активация симпатoadреналовой системы [179,183,184]. Для обоих рассматриваемых переходных гормональных состояний характерно повышение тонуса симпатической нервной системы, ведущее к манифестации патофизиологических сдвигов гемодинамики: увеличению как частоты сердечных сокращений, так и сердечного выброса; повышению периферической сосудистой резистентности за счет констрикции артериол, усилению выброса ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, а также стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, создавая и замыкая тем самым порочный круг хронического воспаления [123,132,153,154,155,160,172,201]. Кроме того, повышенная симпатическая активность непосредственно воздействует на структуры центральной нервной системы, модулируя эмоциональные реакции и способствуя развитию тревожных и депрессивных симптомов [184,193].

Особое место в патогенезе рассматриваемых состояний занимает РААС, активность которой существенно изменяется в периоды гормональной перестройки, особенно у пациентов с АГ и коморбинными ТрДР [39,40,53,183]. Ангиотензин II, являясь основным эффекторным пептидом этой системы, через АТ1-рецепторы оказывает многообразные патологические эффекты: инициирует вазоконстрикцию, тем самым способствуя увеличению ригидности сосудов; стимулирует выработку альдостерона, который способствует задержке натрия и, как следствие этого, воды, увеличивая объем крови в сосудистом русле; активизирует провоспалительные каскады, усиливая продукцию цитокинов совместно с молекулами адгезии; потенцирует симпатическую активность, как центрального, так и периферического уровня [179,183]. Особого внимания заслуживает тот факт, что компоненты РААС присутствуют в головном мозге, особенно в областях, ответственных за регуляцию настроения и эмоциональных реакций, гиперактивация которой может непосредственно способствовать развитию расстройств психоземональной сферы посредством модуляции нейротрансмиттерных процессов в лимбических структурах [164,184].

Для андро- и менопаузы характерно состояние хронического низкоуровневого воспаления, что подтверждается повышением концентрации различных провоспалительных медиаторов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа, С-реактивного белка, которые оказывают комплексное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему и центральную нервную систему [6,39,64]. Особенно в условиях гормонального дисбаланса они, с одной стороны, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, увеличению сосудистой жесткости и активации процессов атерогенеза, а с другой стороны, провоспалительные медиаторы нарушают процессы нейропластичности, снижают синтез нейротрофических факторов и модулируют активность моноаминергических систем, создавая тем самым патофизиологическую основу для развития тревожно-депрессивных расстройств [18,61]. Важно отметить, что воспалительные процессы в сосудистой стенке и нервной ткани взаимно усиливают друг друга, формируя порочный круг патологических изменений [26,112].

Существенный вклад в развитие и прогрессирование АГ и коморбидных ТрДР вносит окислительный стресс, который значительно усиливается в периоды гормональной перестройки. Возрастное снижение уровня половых гормонов сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода при одновременном

снижении активности антиоксидантных систем. Окислительный стресс оказывает повреждающее действие как на сосудистую стенку, так и на нервную ткань [132]. В сосудах он приводит к снижению биодоступности оксида азота, активации процессов перекисного окисления липидов и повреждению эндотелиальных клеток, в то время как в нервной ткани избыток свободных радикалов вызывает повреждение нейрональных мембран, нарушение энергетического метаболизма и апоптоз нервных клеток [18,69,87,97,126,165]. Известно, что АГ и коморбидные ТрДР создают дополнительные патогенетические взаимосвязи между этими состояниями [112,117,131].

Данные многочисленных исследований выявили гендерные различия не только в патогенетических механизмах и клинических проявлениях АГ, ТрДР, в случаях их коморбидности, но и в степени поражения органов-мишеней, а также в эффективности фармакотерапии [21,24,133,174,175,177,190,194,195,196,197,198,199,200,205,206].

У пациентов с АГ и коморбидными ТрДР, особенно в период возрастного гормонального дисбаланса имеется ряд особенностей, в том числе и гендер-ассоциированных: более тяжелое течение обоих заболеваний с неуклонной тенденцией к прогрессированию; меньшая эффективность стандартной антигипертензивной терапии; взаимное отягощение симптоматики - тревожные и депрессивные проявления могут усиливать вариабельность АД, а повышенный уровень АД, в свою очередь, усугубляет нарушения в психоэмоциональной сфере [62,65,66,67,97,101,114,165,170,171,180,182].

При выборе терапевтической стратегии у данной группы лиц необходимо учитывать несколько ключевых аспектов. Первое: следует рассмотреть возможность использования препаратов с двойным действием. Особого внимания заслуживает потенциал ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые, согласно современным данным, могут оказывать положительное влияние на когнитивные функции и эмоциональное состояние [135,136,137]. Второе: важно выбрать наиболее рациональную комбинацию блокатора РААС. Как показали многочисленные исследования, сочетание именно с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда положительно влияет на маркеры воспаления и метаболические параметры, в том числе на чувствительность тканей к инсулину, что является очень важным для пациентов данной клинической группы [102,123]. Третье: добавление в схему антигипертензивной терапии антидепрессанта может способствовать более быстрому достижению ЦУ АД, уменьшая вариабельность АД и улучшая параметры центральной гемодинамики

[19,96,106,107,108,110,173].

Таким образом, периоды андро- и менопаузы представляют собой критическое время для развития и прогрессирования как АГ, так и ТрДР. Их многочисленные общие патогенетические механизмы, включающие дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, активацию симпатoadреналовой системы и РААС, хроническое воспаление и окислительный стресс, объясняют высокую коморбидность этих состояний. Важным на сегодняшний день является понимание этих сложных взаимосвязей с учетом гендерных различий, особенно в период возрастного андрогенного дефицита у мужчин и возрастного гормонального дисбаланса у женщин, и имеет принципиальное значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения пациентов данной категории, позволяя подходить к терапии комплексно, учитывая все аспекты этих взаимоотношающихся патологических процессов.

1.3 Потенциальные возможности комбинированной фармакологической терапии артериальной гипертензии и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в периоды андропаузы и менопаузы

Современные подходы к лечению коморбидных АГ и ТрДР в периоды гормональной перестройки организма, как у мужчин, так и у женщин, требуют особого внимания в связи с комплексным характером патогенетических взаимодействий между этими состояниями. Особый интерес представляет изучение потенциала комбинированной фармакотерапии, включающей блокаторы РААС (иАПФ и БРА), антагонисты кальция (АК) и современные антидепрессанты (Анд). Такой комплексный подход может обеспечить не только эффективный контроль АД, но и коррекцию психоэмоциональных нарушений, что особенно актуально для пациентов в периоды андропаузы и менопаузы, когда гормональные изменения существенно влияют на течение обеих патологий.

Блокаторы РААС, включая иАПФ и БРА занимают особое место в лечении АГ у пациентов с ТрДР. Препараты не только эффективно контролируют АД, но и могут оказывать положительное влияние на психоэмоциональное состояние [28,34,43,50,122,135,139,140]. Механизм такого воздействия может быть связан с влиянием на центральные звенья РААС, которые участвуют в регуляции стрессовых

реакций и эмоционального состояния [34,137]. Особенно перспективным представляется применение БРА, которые, по данным некоторых исследований, могут обладать дополнительными нейропротективными свойствами и способствовать уменьшению тревожно-депрессивной симптоматики [34,136]. При этом важно учитывать гендерные особенности фармакокинетики этих препаратов, которые могут изменяться в периоды возрастной гормональной перестройки.

Современные АнД, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), представляют собой важнейший компонент комплексной терапии у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР. Эти препараты не только эффективно корректируют психоэмоциональные нарушения, но и могут оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему [141,173,187,188].

Среди наиболее изученных и эффективных БРА особое место занимает кандесартан - селективный антагонист рецепторов ангиотензина I, который благодаря своим отдельным уникальным фармакологическим свойствам занимает важное место в современных алгоритмах лечения АГ [4,5,139,141]. Препарат характеризуется мощным и длительным антигипертензивным действием, что связано с его медленной диссоциацией из связи с рецепторами ангиотензина II первого типа. Кандесартан оказывает прямое вазодилатирующее действие, устраняя сосудосуживающий эффект ангиотензина II, снижает секрецию альдостерона, уменьшая задержку натрия и воды, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и модулирует активность симпатической нервной системы [34]. Эти механизмы обеспечивают не только снижение артериального давления, но и важные органопротективные эффекты.

Клиническая эффективность кандесартана подтверждена результатами крупных исследований, включая SCAST, CHARM-Alternative и другие [34]. Целевых значений АД достигают 55-65% пациентов при монотерапии, а в комбинации с другими антигипертензивными препаратами этот показатель увеличивается до 80% [42,50]. Кроме того, современные исследования демонстрируют значимое влияние кандесартана на психоэмоциональную сферу пациентов с артериальной гипертензией, что обусловлено его уникальным механизмом действия на центральную нервную систему. Антагонист ангиотензиновых рецепторов проявляет комплексное нейротропное действие, реализуемое через несколько патофизиологических механизмов: блокирует АТ1-рецепторы в головном мозге, что ведет к модуляции активности гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой оси и сопровождается снижением выброса кортизола на 25-30% по сравнению с исходными значениями; потенцирует увеличение концентрации серотонина в ликворе на 15-20% и нормализация показателей мозгового кровотока в лимбической системе [34].

Нейропротективное действие кандесартана реализуется через несколько взаимосвязанных механизмов. Препарат способствует уменьшению оксидативного стресса в мозговой ткани, что подтверждается снижением маркеров перекисного окисления липидов на 20-25% [136,137]. Улучшение когнитивных функций отмечается у 60-65% пациентов пожилого возраста, получающих терапию кандесартаном более 6 месяцев. Важным аспектом является способность препарата нормализовывать архитектуру сна - увеличивается продолжительность фазы медленного сна на 18-22% и снижается индекс апноэ-гипопноэ у пациентов с сопутствующими нарушениями дыхания во сне [135].

Однако на сегодняшний день эффективность кандесартана как в монотерапии, так и в составе комбинаций у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в период возрастной гормональной перестройки остается неизученной. Можно предположить, что применение этого лекарственного препарата у данной категории пациентов может обеспечить двойной терапевтический эффект, сочетая контроль АД с умеренным уменьшением проявлений психоэмоциональных нарушений.

Важное место в современной антигипертензивной терапии занимают иАПФ, и в частности - периндоприл. Фармакологическое действие препарата основано на блокаде ключевого фермента РААС, что приводит к уменьшению образования ангиотензина II и снижению деградации брадикинина. Эти механизмы обеспечивают выраженный вазодилатирующий эффект, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, способствуя нормализации параметров как периферической, так и центральной гемодинамики [4,5,28,139,140].

Клиническая эффективность периндоприла подтверждена результатами крупных международных исследований: PROGRESS, EUROPA ASCOT, в которых было показано, что при монотерапии среднее снижение артериального давления составляет 15-20% от исходного уровня, при этом целевых значений достигают 50-60% пациентов [28,43,139,169]. Важной характеристикой периндоприла является его способность обеспечивать равномерный контроль артериального давления в течение суток без резких

колебаний, что особенно важно для профилактики органических повреждений [5,28,43,139,140,169].

Органопротективные свойства периндоприла реализуются через несколько механизмов. Препарат демонстрирует выраженное кардиопротективное действие, уменьшая гипертрофию левого желудочка и улучшая диастолическую функцию [169]. Особого внимания заслуживает церебропротективное действие периндоприла, подтвержденное в исследовании PROGRESS, где было показано снижение риска повторного инсульта на 28% [43].

Основное нейрофармакологическое действие периндоприла связано с ингибированием образования ангиотензина II в мозговой ткани, что приводит к снижению его стимулирующего влияния на выработку кортизола. Одновременно отмечается увеличение концентрации брадикинина, который обладает способностью модулировать активность серотонинергической и дофаминергической систем. Эти изменения сопровождаются улучшением перфузии в лимбических структурах мозга, что подтверждается данными функциональной нейровизуализации [28].

АК дигидропиридинового ряда представляют собой еще один важный компонент комбинированной терапии [5,102,139]. Эти препараты обладают доказанной эффективностью в контроле артериального давления и хорошей переносимостью, что особенно важно для пациентов с ТрДР, часто отличающихся повышенной чувствительностью к побочным эффектам лекарственных средств [4,5,139,140]. Некоторые исследования указывают на потенциальное положительное влияние антагонистов кальция на церебральную гемодинамику, что может быть особенно актуально для пациентов с тревожными расстройствами, часто сопровождающимися нарушениями мозгового кровообращения [82,123].

Современные подходы к лечению АГ основываются на принципах рациональной комбинированной терапии, среди которых особое место занимает сочетание блокаторов РААС с АК, в частности с амлодипином. Эта комбинация получила широкое признание благодаря взаимодополняющему механизму действия компонентов и высокой клинической эффективности [50,55].

Фармакологическая основа данной комбинации заключается в синергизме различных механизмов воздействия на сердечно-сосудистую систему. Блокаторы РААС, включая ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, реализуют свой

эффект через угнетение активности ключевого прессорного механизма, уменьшение вазоконстрикции и снижение задержки жидкости [28,34,42,43,50,122,137]. Амлодипин, являясь представителем дигидропиридиновых антагонистов кальция, оказывает прямое сосудорасширяющее действие за счет блокады кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [82,102,123]. Такой комплексный подход позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза артериальной гипертензии.

Клиническая практика демонстрирует многочисленные преимущества данной комбинации. Во-первых, отмечается высокая антигипертензивная эффективность - до 80-85% пациентов достигают целевых значений артериального давления [13,62,147]. Во-вторых, блокаторы РААС способны уменьшать характерные для АК периферические отеки, что улучшает переносимость терапии [13,139]. В-третьих, комбинация обладает выраженными органопротективными свойствами, особенно в отношении сердца и почек [5,139,140].

Современные клинические исследования также подтверждают комплексное положительное влияние комбинации блокаторов РААС и АК на психоэмоциональное состояние пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами [141,179,183,184]. Фармакологическое действие этой комбинации реализуется через несколько взаимосвязанных механизмов: блокаторы РААС значительно снижают активность ангиотензина II в центральной нервной системе, уменьшая его стимулирующее влияние на выброс кортизола, в то время как АК улучшают церебральную перфузию [28,34,42,43,82,102,122]. Совместное действие этих препаратов приводит к нормализации соотношения серотонина и норадреналина в синаптической щели, что имеет особое значение для коррекции психоэмоциональных нарушений [34,82,136,184]. В то же время данные о возможностях реализации указанных свойств и развития подобного рода эффектов в андропаузальном и менопаузальном периодах отсутствуют.

Однако современные клинические исследования убедительно свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к лечению АГ, включающего не только антигипертензивную терапию, но и коррекцию психоэмоциональных нарушений [17,30,32,56,113,118,132,151,171]. У пациентов с АГ тревожно-депрессивные расстройства встречаются в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции, что обусловлено общими патофизиологическими механизмами этих состояний [29,33,75,87,117,128,143].

Назначение адекватной психокорректирующей терапии с использованием антидепрессантов становится важным компонентом комплексного лечения данной категории больных [106,107,108].

Современные АД, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), представляют собой важнейший компонент комплексной терапии у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР. Эти препараты не только эффективно корректируют психоэмоциональные нарушения, но и могут оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему [141,173,187,188].

Патогенетическое обоснование применения антидепрессантов при АГ базируется на их способности воздействовать на ключевые звенья развития как психоэмоциональных нарушений, так и гипертензии [19,87,106,107,108,128,143]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и другие современные антидепрессанты нормализуют нейротрансмиттерный баланс, уменьшают активность симпатoadреналовой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к снижению как психопатологической симптоматики, так и артериального давления [85,106,107,173]. Особенно важным представляется их влияние на эндотелиальную функцию: антидепрессанты способствуют восстановлению баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов [106,107,187,188].

Клиническая эффективность комбинированной терапии с включением антидепрессантов уже показана в ряде исследований [19,35,44,70,71,72,73,74,79,187]. Применение СИОЗС у пациентов с АГ и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами позволяет улучшить контроль артериального давления, снизить выраженность депрессивной симптоматики, повысить приверженность к антигипертензивной терапии [19,35,71,72,73,79]. Особого внимания заслуживает выбор конкретного антидепрессанта с учетом его фармакологических особенностей и потенциального взаимодействия с антигипертензивными препаратами. Вместе с тем убедительных данных о возможностях, эффективности и безопасности использования такой комбинации лекарственных средств у пациентов в андропаузальный и менопаузальный периоды на сегодняшний день нет.

Таким образом, включение адекватной психокорректирующей терапии с использованием современных антидепрессантов в комплексное лечение пациентов с АГ является патогенетически обоснованным и представляется клинически оправданным.

Такой комплексный метод, по-видимому, может не только улучшить контроль артериального давления, но и повысить качество жизни пациентов, уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений и в перспективе улучшить долгосрочный прогноз. Оптимальные результаты, очевидно, могут быть достигнуты при индивидуальном подборе антидепрессанта с учетом клинических особенностей пациента и рациональной комбинации с антигипертензивными препаратами.

Важным аспектом выбора конкретного антидепрессанта является его влияние на гормональный статус пациентов в периоды андропаузы и менопаузы, так как некоторые препараты этой группы могут оказывать модулирующее действие на эндокринную систему [106,108].

Препарат тразодон представляет собой уникальный антидепрессант с многокомпонентным механизмом действия, сочетающий свойства СИОЗС и антагониста 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} рецепторов [85,173,187,188]. Этот оригинальный фармакологический профиль делает его перспективным препаратом для лечения пациентов с АГ и сопутствующими ТрДР в периоды андро- и менопаузы, когда гормональные изменения усугубляют как сердечно-сосудистые, так и психические нарушения.

Механизм действия тразодона при данной коморбидности особенно актуален. Препарат не только нормализует серотонинергическую передачу, но и благодаря блокаде 5-HT_{2A} рецепторов уменьшает тревожность и улучшает качество сна, не вызывая при этом типичных для многих антидепрессантов побочных эффектов. Важнейшее преимущество тразодона у этой категории пациентов - его нейтральное влияние на артериальное давление и даже потенциальное гипотензивное действие за счет α 1-адреноблокирующего эффекта в низких дозах. Это выгодно отличает его от трициклических антидепрессантов, которые могут повышать АД, а также от некоторых СИОЗС, способных вызывать нестабильность давления [85,173,187].

Кроме того, тразодон обладает рядом позитивных эффектов: у женщин он способствует уменьшению вазомоторных симптомов за счет нормализации терморегуляции через 5-HT_{2A} рецепторы гипоталамуса, в то же время у мужчин препарат помогает сохранить эмоциональную стабильность без негативного влияния на андрогенный статус; улучшает качества сна (увеличение продолжительности глубоких стадий на 20-25%) без развития дневной седации; снижает степень выраженности тревожности без типичных для бензодиазепинов когнитивных нарушений и при этом не

изменяет массу тела, не вызывает привыкание, уменьшает патологическое влечение к этанолу и способствует восстановлению либидо и потенции, что является весьма важным при лечении лиц мужского пола. Препарат эффективен при абстинентном синдроме у пациентов с лекарственной зависимостью к анксиолитическим средствам производным бензодиазепина [173,187,188]. Отдельно стоит отметить, что тразодон не вызывает привыкания и показывает хорошую совместимость со всеми классами антигипертензивных препаратов [85,187]. Однако исследований, посвященных антигипертензивной, кардио-вазопротективной эффективности включения тразодона в схему лечения АГ при ТрДР у лиц в андропаузальный и менопаузальный периоды, в настоящее время нет.

В последние годы появляется все больше работ, посвященных оценке возможностей использования АнД при АГ, однако результаты этих исследований часто неоднозначны или противоречивы. Несмотря на существование общих патогенетических механизмов, обосновывающих совместное применение АнД и антигипертензивных средств, в настоящее время не разработано однозначных клинических рекомендаций по данному вопросу, в том числе и в периоды гормонального дисбаланса, которыми являются андропауза у мужчин и менопауза у женщин. Актуален вопрос: будет ли комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая терапия также эффективна при лечении пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в период гендерно-возрастной гормональной перестройки?

С теоретической точки зрения назначение АнД пациентам с АГ и коморбидными ТрДР в андро- и менопаузальный периоды выглядит обоснованным, учитывая общность патогенетических процессов при сердечно-сосудистых и психических заболеваниях. Тем не менее в настоящее время отсутствует достаточная доказательная база, которая позволила бы предложить схему комплексной антигипертензивной и психокорректирующей терапии с учетом варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки.

Не ясно также, какой вариант комбинированной терапии, включающей разные блокаторы РААС и АнД, будет более предпочтительным у мужчин в андропаузе, а какой - у женщин в менопаузе, причем не только по степени снижения АД, но и по обеспечению максимальной кардио- и вазопротекции, коррекции психоэмоциональных нарушений и когнитивных функций. Отсутствие в этом отношении информации и клинические

потребности обусловили необходимость проведения настоящего исследования, направленного на оптимизацию комплексной терапии у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в андро- и менопаузальном периодах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование первоначально вошли 192 участника с АГ (медиана возраста 58,5 лет) в андро- и менопаузальном периодах, которые ранее не лечились, либо не получали адекватную АГТ. Из них: 132 пациента с ТрДР (67 - в андропаузе и 65 - в менопаузе) без предшествующей психокорректирующей терапии, а также 60 без ТрДР (30 в андропаузе и 30 в менопаузе).

Диагностика АГ осуществлялась в соответствии с действующими рекомендательными документами [4,5,37]. С целью исключения вторичной (симптоматической) АГ проводился комплексный анализ анамнеза, клинического обследования и результатов лабораторно-инструментальной диагностики.

Согласно действующим рекомендациям, диагноз андропаузы (возрастного андрогенного дефицита) верифицировался врачом-урологом и основывался также на результатах анализа уровня тестостерона в сыворотке крови пациентов (концентрация общего тестостерона расценивалась как пороговая при уровне 12,1 нмоль/л или ниже) [53].

Диагноз менопаузы выставлялся гинекологом с учетом уровней фолликулостимулирующего гормона и антимюллера гормонов в крови, а также анамнеза (12 последовательных месяцев отсутствия менструаций (аменореи) [39].

Для оценки психоэмоционального статуса и диагностики ТрДР выполнялось тестирование по шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale = HADS), самоопроснику по депрессии (Center for Epidemiological Studies Depression Scale = CES-D), а когнитивные функции оценивались с использованием Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment = MoCA-тест). Также пациенты консультированы психоневрологом для подтверждения наличия и тяжести ТрДР.

Критерии отбора пациентов (включения/исключения) представлены на рисунке 2.1.

Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинской Декларации; протокол исследования (№ 102 от 01.10.2021г.) одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава

России. Все включенные пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании, выполнение которого проводилось на клинической базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК) и в поликлиническом отделении ООО «Клиника Екатерининская».

Критерии включения	Мужчины и женщины в возрасте 45-65 лет; АГ с уровнем АД $\geq 140/90$ и $< 180/110$ мм рт. ст без предшествующей или на фоне неадекватной антигипертензивной терапии; верифицированная (по результатам исследования гормонального статуса, консультации уролога/гинеколога) андро/менопауза; ТрДР (по результатам тестирования с использованием шкал тревоги и депрессии, консультации психоневролога); подписанное добровольно информированное согласие пациента на участие в исследовании.
Критерии исключения	Острые коронарные события и реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе; острые нарушения мозгового кровотока и транзиторные ишемические атаки в анамнезе; вторичные артериальные гипертензии; нарушения ритма и проводимости сердца, требующие назначения бета-блокаторов или антиаритмических препаратов; врожденные или приобретенные пороки сердца; перенесенный миокардит в анамнезе; верифицированные кардиомиопатии; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность II - IV ФК (NYHA); ЧСС > 90 у д/мин; тяжелые психические расстройства; выраженные нарушения функции печени (B, C класс по Чайлд - Пью); выраженные нарушения функции почек (ХБП 3-5 ст. по СКД - EPI); хронические обструктивные заболевания легких; соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; наличие в анамнезе непереносимости иАПФ, БРА, антагонистов кальция (АК), производных тиазолопиридина.

Рисунок 2.1 – Критерии включения в исследование и исключения

Перед началом лечения был выполнен сравнительный межгрупповой анализ ряда параметров у пациентов с и без ТрДР (таблицы 2.1 и 2.2).

При сравнении пациентов в андропаузе и менопаузе выявлены статистически значимые различия по уровню тревоги, который по шкале HADS был выше в менопаузе, тогда как уровень депрессии по той же шкале оказался сопоставимым, хотя статистически значимо отличался по CES-D. Разница по параметрам, отражающим когнитивные функции, отсутствовала (см. таблицу 2.2).

Исследование было проспективным открытым рандомизированным в параллельных группах. Рандомизация проводилась методом «конвертов». Распределение пациентов с АГ и коморбидными ТрДР по группам и дизайн исследования представлены на рисунках 2.2 и 2.3.

Таблица 2.1 – Клиническая характеристика пациентов в андро- и менопаузальном периодах, включенных в исследование (Me [25; 75])

Параметры	Пациенты с АГ и коморбидными ТрДР		P ₁	Пациенты с АГ без ТрДР		P ₂
	Мужчины в андропаузе (n=67)	Женщины в менопаузе (n=65)		Мужчины в андропаузе (n=30)	Женщины в менопаузе (n=30)	
Возраст, [годы]	61 [58;64]	58 [52; 63,5]	0,034	59 [53,5;54,5]	56 [53; 57]	0,318
Стаж АГ, [годы]	6 [4,5; 9]	5,5 [4; 8,5]	0,820	5,5 [5; 8]	6,5 [5,5; 9,5]	0,824
САД офисное, [mm Hg]	162 [160; 170]	157 [155;168]	0,165	161 [158; 172]	155 [153;170]	0,804
ДАД офисное, [mm Hg]	99,5 [95; 105]	96 [90;100]	0,118	99,0 [95; 100]	95,5 [90; 99]	0,990
ЧСС, [b/min]	76 [75; 80]	73 [71; 80,0]	0,990	74 [73; 82]	72 [70; 82]	0,894
ИМТ, [kg/m ²]	28,6 [27,8; 32,1]	29,4 [28,1; 32,9]	0,054	26,9 [26,1; 31,5]	27,2 [26,9; 31,3]	0,894

Примечание – p₁ – для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ и коморбидными ТрДР; p₂ – для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ без ТрДР; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2.2 – Исходные параметры ТрДР и когнитивных функций пациентов в андро- и менопаузальном периодах, включенных в исследование (Me [25; 75])

Параметры	Мужчины в андропаузе с ТрДР (n=67)	Женщины в менопаузе с ТрДР (n=65)	p
HADS тревога, [баллы]	11,5 [9,0-14,0]	16,5 [13,0-19,0]	<0,001
HADS депрессия, [баллы]	10,0 [9,0-13,0]	10,0 [9,5-13,0]	1,000
CES-D, депрессия баллы	26,5 [22,5-29,0]	23,0 [20,0-25,0]	0,004
МОСА-тест, [баллы]	21,5 [19,0-24,5]	23,0 [20,5-25,0]	0,055

Примечание – Здесь и далее: p – статистическая значимость межгрупповых различий.

Все больные с АГ и коморбидными ТрДР были разделены на 2 группы: в 1-ую вошли 67 мужчин в андропаузе, во 2-ую – 65 женщин в менопаузе. В зависимости от варианта КомФТ пациенты рандомизировались на подгруппы А и Б. Мужчины и женщины, получавшие комбинацию «иАПФ+АК+АнД», составили группы 1А и 2А, а принимавшие «БРА + АК + АнД» - 1Б и 2Б (см. рисунок 2.2).

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблицах 2.3 и 2.4.

Как следует из таблиц, при сравнении мужской и женской когорт групп А и Б

отмечались статистически значимые отличия только в отношении уровня тревоги, который был выше среди женщин, и ИМТ в группе 2 Б.

Рандомизация пациентов в андро- и менопаузальном периодах	
1 группа Мужчины в андропаузе	2 группа Женщины в менопаузе
<p>1А (n=35 человек)</p> <p>Мужчины, получавшие иАПФ (Периндоприл - Престариум А, "Сервье", Франция), 5-10 мг/сутки + АК (Амлодипин - Норваск, "Пфайзер", США), 10 мг/сутки + АнД (Тразодон – Триттико, «Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо» С.п.а., Италия), 100-150 мг/сутки</p>	<p>2А (n=33 человека)</p> <p>Женщины, получавшие иАПФ (Периндоприл - Престариум А, "Сервье", Франция), 5-10 мг/сутки + АК (Амлодипин - Норваск, "Пфайзер", США), 10 мг/сутки + АнД (Тразодон – Триттико, «Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо» С.п.а., Италия), 100-150 мг/сутки</p>
<p>1Б (n=32 человека)</p> <p>Мужчины, получавшие БРА (Кандесартан - Ордисс, "Тева", Израиль), 8-16 мг/сутки + АК (Амлодипин - Норваск, "Пфайзер", США), 10 мг/сутки + АнД (Тразодон – Триттико, «Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо» С.п.а., Италия), 100-150 мг/сутки</p>	<p>2Б (n=32 человека)</p> <p>Женщины, получавшие БРА (Кандесартан - Ордисс, "Тева", Израиль), 8-16 мг/сутки + АК (Амлодипин - Норваск, "Пфайзер", США), 10 мг/сутки + АнД (Тразодон – Триттико, «Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо» С.п.а., Италия), 100-150 мг/сутки</p>

Рисунок 2.2 – Распределение пациентов в андро- и менопаузальном периодах с ТрДР по группам в зависимости от варианта КомФТ

Таблица 2.3 – Клиническая характеристика пациентов группы А на момент включения в исследование (Ме [25; 75])

Характеристики	Мужчины в андропаузе 1А группа (n=35)	Женщины в менопаузе 2А группа (n=33)	р
Возраст, [годы]	57,0 [56,0-63,0]	58,0 [55,0-61,0]	0,319
Стаж АГ, [годы]	6,5 [5,0-8,0]	7,0 [6,0-8,0]	0,788
САД, [mm Hg].	166,0 [162,0-170,0]	164,0 [162,0-169,0]	0,337
ДАД, [mm Hg]	96,0 [94,0-97,0]	95,0 [93,0-99,0]	0,933
ЧСС, [b/min]	81,5 [74,0-84,0]	83,0 [74,0-83,0]	0,604
ИМТ, [kg/m ²]	29,4 [27,9-31,1]	30,2 [27,1-31,2]	0,879
HADS тревога, [баллы]	12,0 [9,0-15,0]	15,0 [14,0-18,0]	0,002
HADS депрессия, [баллы]	10,0 [9,0-14,0]	10,0 [9,0-13,0]	0,896
CES-D, [баллы]	25,0 [21,0-29,0]	23,0 [21,0-26,0]	0,091
МОСА-тест, [баллы]	22,0 [19,0-25,0]	23,0 [20,0-25,0]	0,879

Таблица 2.4 – Клиническая характеристика пациентов группы Б на момент включения в исследование (Me [25; 75])

Характеристики	Мужчины в андропаузе 1Б группа (n=32)	Женщины в менопаузе 2Б группа (n=32)	P
Возраст, [годы]	58,5 [57,0-61,0]	59,0 [55,0-63,0]	0,936
Стаж АГ, [годы]	7,5 [6,0-9,0]	7,0 [5,0-9,0]	0,483
САД, [mm Hg].	164,5 [160,0-170,0]	162,0 [161,0-172,0]	0,839
ДАД, [mm Hg]	95,0 [93,0-97,0]	94,0 [93,0-98,0]	0,717
ЧСС, [b/min]	80,0 [72,0-83,0]	82,0 [75,0-85,0]	0,127
ИМТ, [kg/m ²]	28,8 [28,2-29,8]	30,6 [29,2-31,8]	0,012
HADS тревога, [баллы]	11,0 [9,0-14,0]	17,0 [10,0-19,0]	<0,001
HADS депрессия, [баллы]	10,5 [9,0-12,0]	11,0 [9,0-13,0]	0,867
CES-D, [баллы]	26,0 [23,0-29,0]	22,0 [20,0-25,0]	0,016
МОСА-тест, [баллы]	21,0 [17,0-26,0]	22,0 [21,0-27,0]	0,127

В соответствии с дизайном исследования (см. рисунок 2.3) через 4 недели после начала антигипертензивной фармакотерапии, включавшей комбинации «иАПФ+АК» (группы 1А и 2А) или «БРА+АК» (группы 1Б и 2Б), к лечению присоединялся Анд. Стартовые дозы препаратов определялись уровнем исходного офисного АД.

Оценка эффективности КомФТ проводилась через 4, 8, 12 и 24 недели. Все пациенты вели дневник самоконтроля АД и ЧСС.

Пациенты, которым потребовалось добавление других лекарственных средств ввиду недостаточного снижения АД с использованием максимальных доз включенных в исследование препаратов либо вследствие развития побочных реакций на таковые (кашель, отечность, тахикардия), были исключены из исследования и контрольного анализа показателей гемодинамики, психоэмоционального состояния, когнитивных функций. Всего за время исследования выбыло 11 человек: по 4 из группы 1А и 2А, 2 из группы 1Б и 1 из группы 2Б.

Всем остальным пациентам с АГ и коморбидными ТрДР в андро- и менопаузальном периодах, достигшим целевого уровня АД на препаратах, включенных в дизайн исследования, через 24 недели повторно был выполнен комплекс обследования, включавший оценку параметров периферического и ЦАД, артериальной ригидности, функционально-структурного состояния миокарда ЛЖ, а также психоэмоционального

статуса и когнитивных функций.

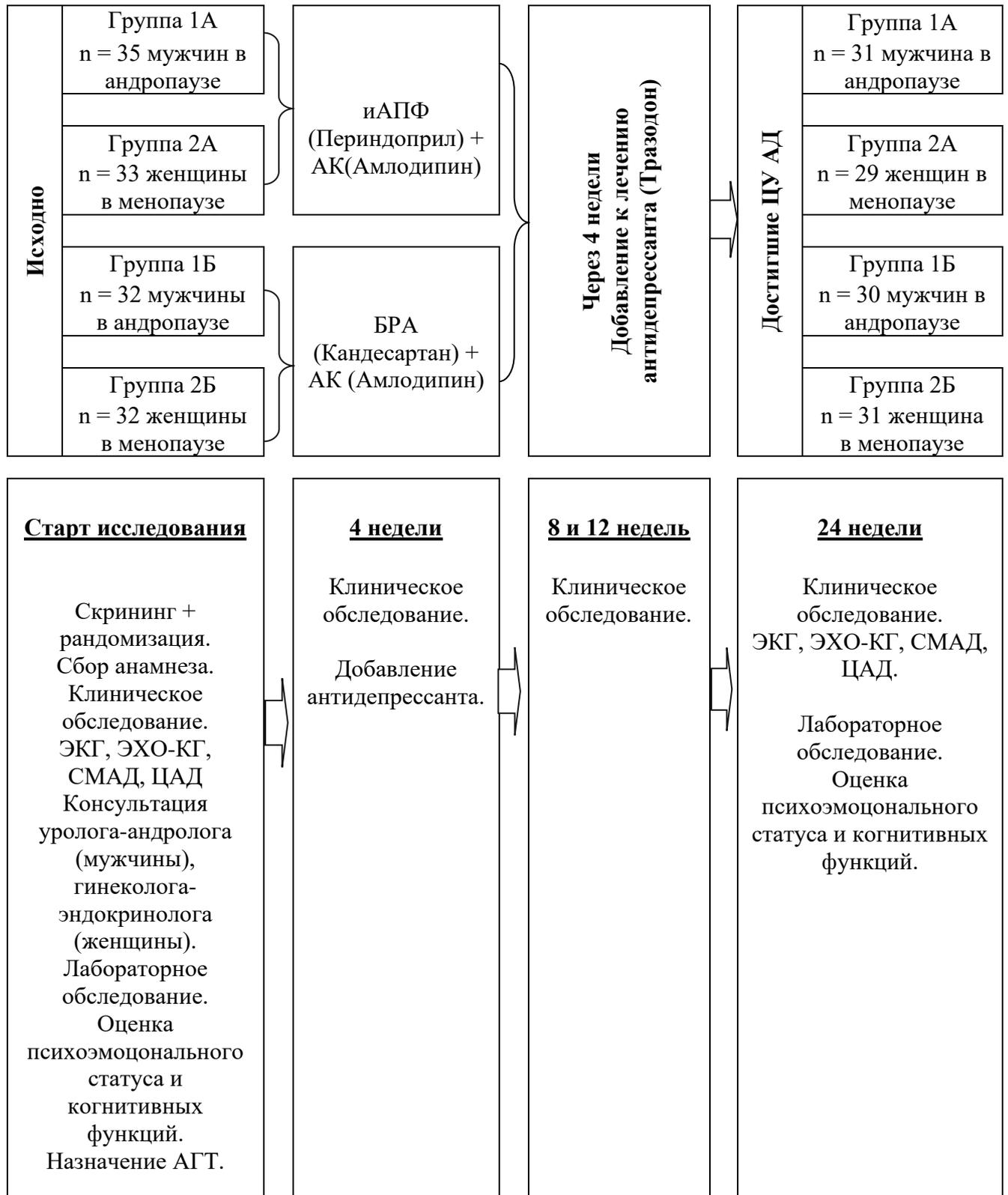


Рисунок 2.3 – Дизайн исследования

Примечание – иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АК – антагонист кальция

2.2 Методы, использованные при проведении исследования

В соответствии с дизайном исследования всем участникам проводилось многоуровневое комплексное обследование (Рисунок 2.4).

1. Антропометрическое исследование включало: измерение роста [см] стандартным ростомером; массы тела [кг] на электронных весах с точностью до 0,1 кг; окружности талии [см] по стандартной методике - на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и верхним краем подвздошного гребня в положении стоя на выдохе с использованием нерастяжимой сантиметровой ленты. Индекс массы тела [ИМТ] рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ [кг/м}^2\text{]} = \text{масса тела [кг]} / \text{рост}^2 \text{ [м]}$. Согласно классификации ВОЗ [2018 год], использовали следующие диагностические критерии: нормальная масса тела [ИМТ 18,5-24,9 кг/м²]; избыточная масса тела [25,0-29,9]; ожирение I степени [30,0-34,9]; II степени [35,0-39,9]; III степени [$\geq 40,0$]. Окружность талии оценивали согласно критериям IDF: нормальные значения <94 см для мужчин и <80 см для женщин; абдоминальное ожирение диагностировали при ОТ ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин.

2. Лабораторная диагностика выполнялась с использованием гематологического анализатора SYSMEX XN – 1000 RET [страна производитель – Япония].

3. Для всестороннего анализа психоэмоционального состояния участников исследования на этапе включения и через 24 недели после начала терапевтического вмешательства применялись две валидированные психометрические методики: госпитальная шкала тревоги и депрессии [HADS] и самоопросник по депрессии [CES-D]. Выбор данных инструментов был обусловлен их высокой диагностической чувствительностью (85-90%) и специфичностью (75-80%) в выявлении тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов кардиологического профиля, что подтверждается многочисленными исследованиями и клиническими рекомендациями [17,23, 42, 45].

Шкала HADS представляет собой специализированный инструмент для скрининга аффективных расстройств у пациентов соматического профиля [149,204]. Методика включает две независимые субшкалы: HADS-T [тревога] и HADS-D [депрессия], каждая из которых содержит по 7 вопросов с 4-балльной шкалой ответов [0-3 балла].

Категория	Методы
<p align="center">1. Клинические</p>	- Жалобы, сбор анамнеза
	- Определение антропометрических данных (рост, вес, расчет индекса массы тела)
	- Оценка психоэмоционального статуса при помощи Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HASD) и шкала CES-D
	- Оценка когнитивных функций с использованием Монреальского когнитивного теста (MoCA)
	- Пальпация, перкуссия, аускультация, измерение АД, ЧСС
<p align="center">2. Лабораторные</p>	- Общий анализ крови
	- Общий анализ мочи
	- Липидный профиль: общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды
	- Креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, общий билирубин, глюкоза
	- Тестостерон (у мужчин)
	- Фолликулостимулирующий гормон и Антимюллеров гормон (женщины)
<p align="center">3. Консультации смежных специалистов</p>	- Психоневролог
	- Гинеколог (у женщин)
	- Уролог (у мужчин)
<p align="center">4. Электрофизиологические и ультразвуковые</p>	- Электрокардиография
	- Суточное мониторирование АД с определением центрального давления в аорте и скорости распространения пульсовой волны
	- Эхокардиография с определением критериев ремоделирования миокарда: 1) КДр 2) КСр 3) Dt 4) E/A 5) IVRt 6) МС(д) (Миокардиальный меридиональный стресс) в диастолу

Рисунок 2.4 – Комплекс методов, использованных при проведении исследования

Важной особенностью данной шкалы является исключение соматических симптомов, что повышает ее специфичность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Суммарная оценка интерпретируется следующим образом: 0-7 баллов - нормальный уровень, 8-10 баллов - субклинически выраженные симптомы, ≥ 11 баллов - клинически значимые проявления тревоги/депрессии. Многочисленные исследования подтверждают высокую надежность теста [α Кронбаха 0,80-0,85] и его валидность при использовании в кардиологической практике [151,203,263].

Опросник CES-D на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных инструментов для оценки депрессивной симптоматики в скрининговых исследованиях [127]. Его преимущество заключается в сбалансированной оценке четырех ключевых аспектов депрессии: аффективного [подавленное настроение], когнитивного [чувство бесполезности], мотивационного [потеря интереса и соматического [нарушения сна, аппетита]. Шкала состоит из 20 пунктов, оцениваемых по 4-балльной системе [0-3], с общим максимальным баллом 60. Интерпретация результатов: 0-17 - отсутствие депрессии, 18-26 - легкая депрессия, 27-30 - умеренная депрессия, ≥ 31 - тяжелая депрессия. Чувствительность методики составляет 80-85%, специфичность - 70-75% при выявлении клинической депрессии [225].

Для верификации диагноза ТрДР все пациенты проходили стандартизированное клиническое интервью с психоневрологом по DSM-5 критериям на начальном и конечном этапах исследования, что позволяло минимизировать вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Для комплексной оценки когнитивных функций у всех участников исследования при включении и через 24 недели терапии применялся Монреальский когнитивный тест [MoCA], который рекомендован ведущими клиническими руководствами для скрининга когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией [181]. Данная методика обладает высокой диагностической ценностью (чувствительность 90%, специфичность 85% для выявления легких когнитивных нарушений) и позволяет оценить ключевые когнитивные домены.

Тест включал следующие компоненты:

- Кратковременная память (5 баллов);
- Зрительно-пространственные функции (5 баллов);
- Исполнительные функции (4 балла);

- Внимание и рабочая память (6 баллов);
- Языковые функции (5 баллов)

Максимальный суммарный балл составляет 36. Результаты интерпретируются следующим образом: 26-36 баллов - норма, 18-25 - легкие когнитивные нарушения, <18 - выраженный когнитивный дефицит.

4. Электрокардиограмма в 12 отведениях записывалась на трехканальном электрокардиографе SCHILLER CARDIOVIT AT – 101[страна производитель – Швейцария];

5. СМАД с помощью системы BPLab® Vasotens [ООО "Петр Телегин", Россия] с расширенным анализом гемодинамических показателей по стандартизированному протоколу, с индивидуальным подбором манжеты (размеры: S - 17-22 см; M - 22-32 см; L - 32-42 см; XL - 42-50 см). Манжету накладывали на недоминантную руку, нижний край располагали на 2 см выше локтевого сгиба. Измерения проводили каждые 15 минут в период бодрствования (07:00-23:00) и каждые 30 минут в ночное время (23:00-07:00). Критерии адекватности СМАД: $\geq 70\%$ успешных измерений в дневной период и $\geq 65\%$ в ночной; не более 2 последовательных пропущенных измерений; общее количество измерений ≥ 50 за 24 часа. При анализе СМАД оценивали: среднесуточные сСАД, сДАД, среднедневные дСАД, дДАД и средненочные [нСАД, нДАД] показатели; вариабельность АД [стандартное отклонение от среднего]; индекс времени гипертензивной нагрузки [процент измерений выше нормативных значений]; утреннюю динамику АД [скорость и величина подъема в период 04:00-10:00]. За нормативные значения принимались: сСАД <130, сДАД <80; дСАД <135, дДАД <85; нСАД <120, нДАД <70 mm Hg. По формуле рассчитывали суточный индекс [$СИ = 100\% \times (дАД - нАД / дАД)$], на основании которого определяли суточный профиль АД (СПАД): «dipper» - при СИ 10-20%, «non-dipper» - СИ <10%, «night-peaker» - СИ <0%, «over-dipper» - СИ >20%.

Вариабельность [Var] артериального давления рассчитывалась как стандартное отклонение индивидуальных значений АД от среднесуточных показателей в соответствующие временные периоды [дневной и ночной]. Повышенной Вар считалась при превышении следующих пороговых значений: для систолического АД >15 mm Hg в оба периода наблюдения, для диастолического АД >14 mm Hg днем и >12 mm Hg ночью, согласно рекомендациям международных консенсусов [38,172].

Оценка утренней динамики АД проводилась в фиксированном временном окне

(04:00-10:00) с определением двух ключевых параметров: величины утреннего подъема [вуп], [разница между максимальным и минимальным значениями АД] и скорости утреннего подъема [суп], [отношение [вуп] к временному интервалу]. Референсные значения составляли: [вуп] <56 mm Hg для САД и <36 mm Hg для ДАД; [суп] <10 mm Hg/h для САД и <6 mm Hg/h для ДАД.

Индекс времени гипертензивной нагрузки [ИВ] рассчитывался как процент измерений с превышением нормативных значений АД от общего числа зарегистрированных показателей. Клинически значимым считалось повышение ИВ >15% в течение суток, что коррелирует с риском поражения органов-мишеней [181]. Пульсовое давление [ПАД] определялось по стандартной формуле: $ПАД = САД - ДАД$, отражая жесткость артериальной стенки.

В ходе исследования проводился комплексный анализ показателей артериальной ригидности, включавший расчет среднесуточных значений с последующей стандартизацией при САД 100 мм рт.ст. и частоте сердечных сокращений 60 b/min. Оценивались следующие параметры: время распространения отраженной волны [RWTt, [ms]] и его стандартизированный вариант [RWTt(пр), [ms]]; скорость распространения пульсовой волны в аорте [PWv(ao), [ms]] и её скорректированное значение [PWv(ao пр), [ms]] индекс артериальной ригидности [ASI, [mm Hg]] с его нормализованным аналогом [ASI(пр), [mm Hg]], радиальный индекс аугментации, приведённый к ЧСС 75 уд/мин [AIx(ao пр), [%]].

Оценивались некоторые параметры центральной гемодинамики, включавшие суточные колебания аортального давления: систолического [сСАД(ao), [mm Hg]], и диастолического [дДАД(ao), [mm Hg]], среднего пульсового давления [сПАД(ao), [mm Hg]], с дифференциацией на дневные и ночные значения. Определялся индекс аугментации в аорте, стандартизированный к ЧСС 75 уд/мин [AIx(ao пр), [%]], отражающий среднесуточную динамику данного параметра.

При интерпретации полученных результатов учитывались установленные приоритетные значения для некоторых значений ЦАД и сосудистой жесткости, с учетом возраста и гендерного фактора.

6. Эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковой системе Vivid S5 (General Electric, США) с использованием фазированного секторного датчика частотой 3,25 МГц. Оценивались основные морфометрические и функциональные

параметры ЛЖ: конечно-диастолический [КДр] и конечно-систолический [КСр] размеры, толщина межжелудочковой перегородки [тМЖП] и задней стенки [тЗС] левого желудочка в диастолу, а также показатели систолической функции, включая фракцию выброса [ФВ], рассчитываемую по методу Симпсона. Для оценки состояния диастолической функции ЛЖ и диагностики диастолической дисфункции анализировались показатели: E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, IVRT – время изоволюмического расслабления. Расчет массы миокарда левого желудочка [ММ(лж)] проводился по формуле, утвержденной Американским обществом эхокардиографии [ASE]: $MM(лж) = 0,8 \times [1,04 \times (КДр + тЗС(лж)д + тМЖПд)^3 - (КДр)^3] + 0,6$ г, где тЗС(лж)д и тМЖПд представляют толщину ЗС и МЖП в диастолическую фазу соответственно. Индекс массы миокарда левого желудочка [ИММ(лж)] вычислялся как отношение абсолютной массы миокарда к площади поверхности тела пациента [68,205]. Диагностически значимыми критериями гипертрофии левого желудочка считались значения ИММ(лж), превышающие 115 г/м² у пациентов мужского пола и 95 г/м² у пациентов женского пола. У пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30) масса миокарда ЛЖ индексировалась дополнительно к росту: ММЛЖ/рост^{2,7} (критериями гипертрофии ЛЖ считались: >50 г/м^{2,7} у мужчин, >47 г/м^{2,7} у женщин).

Кроме того, вычислялся миокардиальный меридиональный стресс [МС], характеризующий натяжение волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ. Расчет выполнялся в диастолу [МС(д)] для оценки преднагрузки по формуле: $МС(д) = 0,334 \times КДд(лж) \times КДр / тЗС(лж) \times (1 + тЗС(лж) / КДр)$, в г/см².

7. Необходимый для получения статистической значимости результатов объем выборки рассчитывался по формуле: $N = 2 * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2$, где N – рассчитываемый объем выборки, $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} – значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно, d – клинически значимая разность групповых средних значений, SD – среднее квадратическое отклонение. Мы задали стандартные условия для уровня значимости (0,05) и мощности критерия (0,80).

С помощью программы STATISTICA 12.0 («StatSoft Inc.», Америка) выполнен детальный анализ полученных результатов исследования. Ввиду того, что проверка по тесту Шапиро – Уилка выявила явное несоответствие объёма выборки закону

нормального распределения, для обработки результатов был применён детальный анализ с привлечением непараметрических методик статистики. Непрерывные данные представлены в виде медианы [Me] с указанием интерквартильного диапазона [Me (Q1-Q3)]. Качественные признаки описаны с использованием абсолютных и относительных значений (в процентах). Для сравнения парных категориальных показателей использовался тест Мак-Немара для таблиц сопряженности 2×2 , тогда как для сопоставления независимых выборок использовался Хи-квадрат Пирсона в модификации Фишера. Анализ динамики связанных совокупностей, представленных количественными данными, производился на основе непараметрического критерия Уилкоксона. Статистическое сравнение средних двух независимых групп, измеренных в количественной шкале, проводилось на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Пороговый уровень статистической значимости (p) установлен на значении $<0,05$.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНО-СТРУКТУРНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ВАРИАНТА ВОЗРАСТНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Современные исследования подтверждают, что ТрДР существенно влияют на изменение суточного профиля артериального давления, повышают вероятность развития гипертонических кризов, что, в свою очередь, ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [16,17,29,32,54,80,116,118,119].

В последние годы все больше внимания уделяется гендерным особенностям формирования и прогностической значимости психосоматических нарушений, в том числе взаимосвязи между ТрДР и АГ у мужчин и женщин. Однако результаты исследований в этой области остаются противоречивыми [174,176,178].

Одним из ключевых механизмов развития как артериальной гипертензии, так и психоэмоциональных расстройств может быть гормональный дисбаланс, возникающий в периоды андропаузы и менопаузы [18,40,53]. Тем не менее особенности суточного профиля артериального давления у мужчин и женщин с АГ и коморбидными ТрДР в эти критические периоды гормональной перестройки изучены недостаточно. Также мало данных о специфике изменений ЦАД, эластических свойств сосудистой стенки и ремоделирование миокарда ЛЖ у этих пациентов.

В связи с этим актуальным представляется изучение изменений показателей суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости, центрального аортального давления и функционально-структурного состояния (ФСС) миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в андро- и менопаузальном периодах.

3.1 Сопоставление особенностей циркадного ритма артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией в периоды андропаузы и менопаузы

В рандомизированное проспективное исследование были включены 192 пациента с неконтролируемой АГ в андро- и менопаузальном периодах, ранее не леченные или не

получавшие адекватной антигипертензивной терапии. Из них 132 пациента с АГ и коморбидными ТрДР (67 мужчин и 65 женщин), а также контрольная группа - 60 пациентов с АГ без ТрДР (30 мужчин и 30 женщин).

Проведенный анализ результатов СМАД у пациентов в андропаузе и менопаузе с АГ в зависимости от наличия ТрДР позволил установить статистически значимые межгрупповые различия всех исследуемых параметров (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Сопоставление параметров 24-часового мониторинга АД у пациентов в андропаузе и менопаузе с и без ТрДР (Ме [25; 75])

Параметр	Мужчины в андропаузе		Женщины в менопаузе	
	с ТрДР (n=67)	без ТрДР (n=30)	с ТрДР (n=65)	без ТрДР (n=30)
сСАД, [mm Hg]	154,9[150,2;162,6]	143,5[132,0;157,5]*	153,8[148,6;159,8]□	142,8[132,9;147,0]×
сДАД, [mm Hg]	97,2[80,0;102,4]	94,1[91,7;100,7]*	93,8[90,9;99,6]□	91,3[86,01; 95,0]× x
дСАД, [mm Hg]	158,8[151,8;162,2]	147,5[139,0;165,0]*	157,4[152,3;161,7]	142,0[137,0;151,0]×
дДАД, [mm Hg]	99,6[94,9;104,1]	89,6[81,0;99,0]*	92,2[91,1;101,6]□	85,3[77,0;93,0]× x
дИВ САД, [%]	91,2[89,7;93,3]	86,4 [71,0;88,0]*	89,1[82,8;92,1]□	75,0[68,0;87,4]× x
дИВ ДАД, [%]	84,1[22,7;88,7]	75,0[18,1;65,3]*	78,2[72,1;82,8]□	71,7[71,4;82,0]× x
дВарСАД, [mm Hg]	18,5[16,1;18,9]	13,0[15,0;17,5]*	17,9[17,3;19,1]□	15,3[11,1;16,4]× x
дВарДАД, [mm Hg]	17,3[12,3;17,9]	13,0[8,0;14,0]*	15,8[12,1;18,2]□	14,9[8,9;15,5]×
нСАД, [mm Hg]	146,9[141,6;152,2]	140,1[131,1;152,0]*	142,1[139,3;149,1]□	138,0[125,0;149,0]×
нДАД, [mm Hg]	92,0[90,6;97,4]	81,8[81,0;89,4]*	90,7[84,6;92,0]□	73,0[68,0;84,0]× x
нИВ САД, [%]	71,5[64,6;89,9]	65,3[62,6;79,6]*	65,7[62,6;87,0]□	63,1[61,7;74,5]× x
нИВ ДАД, [%]	58,2[56,1;60,4]	53,5[52,1;56,2]*	56,2[51,1;59,5]□	51,0[50,5;54,6]× x
нВарСАД, [mm Hg]	19,8[16,8;18,6]	12,5[9,2;14,3]*	17,1[15,9;17,0]□	11,0[7,0;11,6]×
нВарДАД, [mm Hg]	17,9[16,1;18,9]	11,5[8,5;13,0]*	15,9[13,7;16,2]□	10,0[7,0;12,0]×
вупСАД, [mm Hg]	46,3[44,2;49,7]	40,5[31,0;46,5]*	44,9[43,8;49,1]□	38,0[30,5;44,2]×
вупДАД, [mm Hg]	34,2[31,2;41,9]	32,0[23,5;35,05]*	32,7[31,2;35,9]□	29,0[20,5;34,5]×

Продолжение таблицы 3.1

Параметр	Мужчины в андропаузе		Женщины в менопаузе	
	с ТрДР (n=67)	без ТрДР (n=30)	с ТрДР (n=65)	без ТрДР (n=30)
супСАД, [mm Hg/h]	13,2[12,1;14,3]	12,4,0[11,5;12,9]*	12,6[12,3;12,8]□	12,0[10,0;12,4]×
супДАД, [mm Hg/h]	12,5[11,5;13,8]	10,3[8,5;12,5]*	12,2[11,4;13,2]	11,1[8,2;12,1]×
сЧСС, [b/min]	79,0[76,0;83,0]	69,5[61,5;76,0]*	77,0[75,0;81,0]□	71,3[60,0;75,0]×

Примечание – Здесь и далее: * – $p < 0,05$ и * – $p < 0,01$ при сравнении показателей групп в андропаузе с и без ТрДР; × – $p < 0,05$ и × – $p < 0,01$ при сравнении показателей групп в менопаузе с и без ТрДР; □ – $p < 0,05$ и □ – $p < 0,01$ при сравнении показателей групп в андропаузе и менопаузе с АГ и коморбидными ТрДР; × – $p < 0,05$ и × – $p < 0,01$ при сравнении показателей групп в андропаузе и менопаузе с АГ без ТрДР.

У больных в андропаузе с АГ и коморбидными ТрДР большинство медианных значений САД и ДАД в течение суток достоверно ($p < 0,05$) превышали аналогичные показатели в группе лиц без ТрДР. Суточный профиль АД у пациентов с ТрДР характеризовался более выраженным повышением как дневных, так и ночных САД и ДАД по сравнению с контрольной группой. ИВ как для систолического, так и диастолического АД в обеих фазах суток, вариабельность АД (дВарСАД, дВарДАД), нВарСАД, нВарДАД), величина утреннего подъема САД и ДАД, среднесуточная ЧСС, а также скорость утреннего подъема были значимо выше у пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой ($p < 0,05$).

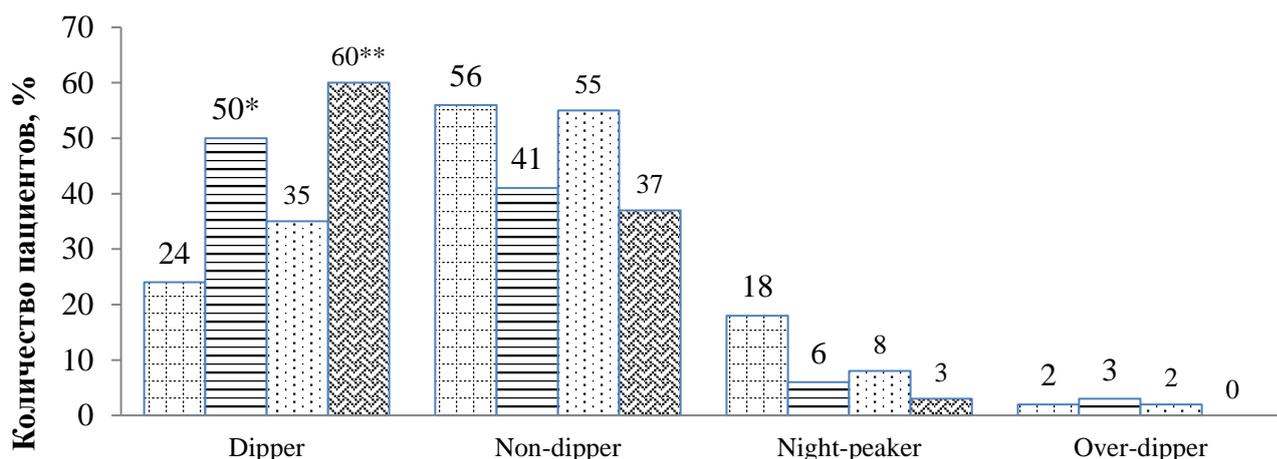
Результаты проведенного исследования показали существенные различия параметров СМАД у пациенток в менопаузе в зависимости от наличия ТрДР (см. Таблицу 3.1). Так, у больных в менопаузе с ТрДР отмечался достоверно более высокий уровень как среднесуточного, так и дневного и ночного систолического и диастолического АД, а также его вариабельности. Следует отметить у этой категории пациенток значительное преобладание индекса времени гипертензии в дневной и ночной периоды в сравнении с таковыми у лиц без психоэмоциональных нарушений ($p < 0,05$).

Выявлена статистически значимая межгрупповая разница параметров СМАД в андро- и менопаузе у лиц с ТрДР: в андропаузе зафиксированы более высокие значения среднесуточного САД и ДАД, аналогично и в ночные часы, дневного ДАД, а также повышенные показатели индекса времени гипертензии, вариабельности АД, величины и скорости утреннего подъема давления, сЧСС ($p < 0,05$). При этом скорость утреннего

подъема ДАД и дневное САД существенно не различались (см. Таблицу 3.1).

В группе больных с сохранным психоэмоциональным статусом также зафиксированы различия основных параметров СМАД. Так, в андропаузе определены достоверно более высокие показатели среднесуточного, дневного и ночного ДАД по сравнению с менопаузой ($p < 0,05$). Статистически значимые различия касались индекса времени гипертензии: мужчины имели более высокие показатели сДАД, дДАД, дИВ САД, дИВ ДАД, нИВ САД, нИВ ДАД, а также вариабельности систолического АД в дневное время ($p < 0,05$).

Проведенный анализ распределения циркадных паттернов АД позволил установить, что у мужчин с ТрДР в андропаузе отмечалось снижение физиологического dipper-профиля САД по сравнению с контрольной группой, который регистрировался лишь у 24% больных АГ в андропаузе с ТрДР против 50% группы без ТрДР ($p < 0,05$) (Рисунок 3.1).



□ Андропауза с ТрДР ▨ Андропауза без ТрДР ▤ Менопауза с ТрДР ▩ Менопауза без ТрДР

Рисунок 3.1 – Варианты циркадного ритма САД у пациентов в андропаузе и менопаузе с и без ТрДР

Примечание – Здесь и далее: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов в андропаузе с и без ТрДР; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов в менопаузе с и без ТрДР.

Подобная закономерность выявлялась и при анализе ДАД (Рисунок 3.2).

Так, у пациентов в андропаузе с ТрДР отмечалось выраженное уменьшение доли dipper-профиля (8% против 50%) при значительном увеличении non-dipper (69% против 30%) ($p < 0,05$).

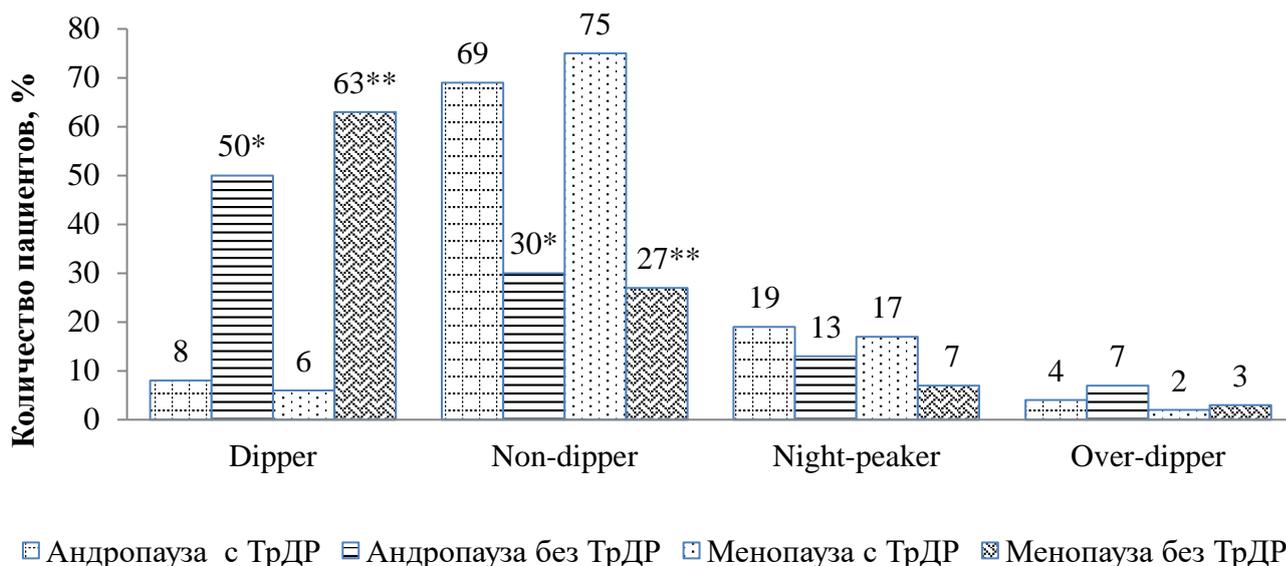


Рисунок 3.2 – Варианты циркадного ритма ДАД у пациентов в андропаузе и менопаузе с и без ТрДР

Анализ циркадных паттернов АД в менопаузе также показал значимую разницу в зависимости от наличия ТрДР. В частности, у пациенток с ТрДР в сравнении с таковыми без ТрДР имело место снижение доли лиц с физиологическим dipper-профилем САД (35% против 60%) ($p < 0,05$) на фоне увеличения патологического non-dipper профиля ДАД (75% против 27%) ($p < 0,05$).

При сопоставлении циркадных ритмов САД и ДАД в андро- и менопаузальном периодах больных АГ, ассоциированной с ТрДР выявлено доминирование с равной частотой non-dipper паттерна САД: 56% и 55%, как и non-dipper паттерна ДАД: 69% и 75% соответственно.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов без ТрДР в андропаузе, как и в менопаузе, имел место преимущественно «dipper»-профиль САД и ДАД, однако у мужчин он регистрировался реже на 10% в сравнении с женщинами. Установлено, что «non-dipper» профиль, как по САД, так и по ДАД, отмечался примерно у трети пациентов обеих групп, а профили «night-peaker» и «over-dipper» выявлялись лишь в единичных случаях.

Таким образом, проведенный анализ позволяет заключить, что у больных АГ в андро- и менопаузальном периодах имелись значимые различия показателей СМАД в зависимости от наличия психоэмоциональных расстройств: у пациентов с ТрДР, независимо от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки регистрируются большие патологические изменения в сравнении с контрольной группой без ТрДР.

Вместе с тем при ТрДР у мужчин в андропauзе имели место более выраженные нарушения параметров суточного мониторирования АД в сравнении с женщинами в менопаузе с аналогичными психоэмоциональными расстройствами. Причем эти статистически значимые гендерные различия были зарегистрированы по 17-ти параметрам СМАД, в то время как при отсутствии ТрДР более выраженные нарушения показателей мониторирования у мужчин по сравнению с женщинами касались только восьми.

Следовательно, наличие ТрДР в андропauзе вносит больший дополнительный негативный вклад в расстройство суточного профиля АД.

Важно подчеркнуть, что даже при отсутствии ТрДР в андропauзе наблюдаются более значимые, чем у женщин в менопаузе, нарушения СМАД.

3.2 Сопоставление эластических свойств сосудов и центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертонией в периоды андропauзы и менопаузы

Проведен анализ параметров эластичности сосудов и центральной гемодинамики у больных АГ в андро- и менопаузальном периодах (Таблица 3.2).

В период андрогенного дефицита у мужчин установлены статистически значимые межгрупповые различия: при сопутствующих ТрДР регистрировался более высокий уровень сСАД(ао), сДАД(ао), а также достоверно ($p < 0,05$) увеличенные значения пульсового давления по сравнению с пациентами без психоэмоциональной коморбидности.

В менопаузальном периоде при ТрДР выявлены существенные нарушения эластических свойств артериальной стенки: отмечалось статистически значимое сокращение времени распространения пульсовой волны с учетом ЧСС ($p < 0,05$). Показатели $PWv(ao)$, $PWv(ao \text{ пр})$, индекс аугментации, индекс жесткости артерий, сСАД(ао), сДАД(ао), сПАД(ао) также значимо преобладали у женщин с ТрДР.

Проведенное сравнительное исследование показателей эластичности сосудов и центральной гемодинамики в андро- и менопаузальном периодах у пациентов с АГ в сочетании с ТрДР выявило гендер-ассоциированные особенности (см. Таблицу 3.2).

В андропauзе зафиксированы достоверно ($p < 0,05$) низкие $RWTt$, $RWTt(\text{пр})$ и более высокие $PWv(ao)$, $PWv(ao \text{ пр})$ в сравнении с менопаузой. У мужчин значения сСАД(ао),

сДАД(ао) и сПАД(ао) оказались больше, чем у женщин. В менопаузальном периоде зарегистрирован статистически более высокий АІх(ао пр) - 29,0% против 28,0% в андропаузальном.

Таблица 3.2 – Сопоставление параметров эластических свойств сосудов и ЦГд у пациентов в андропаузе и менопаузе с и без ТрДР (Ме [25; 75])

Параметр	Мужчины в андропаузе		Женщины в менопаузе	
	с ТрДР (n=67)	без ТрДР (n=30)	с ТрДР (n=65)	без ТрДР (n=30)
RWTt, [ms]	126,0[119,5;129,0]	128,5[120,0;134,5]	128,0[121,0;131,5]□	129,5[124,0;136,0]
RWTt(пр), [ms]	135,5[126,5;142,0]	137,0[129,0;144,0]*	136,5[132,5;144,0]□	138,0[135;146,5]× х
PWv(ао), [ms]	11,4[10,2;13,2]	11,1[9,7;11,7]*	11,2[9,8;12,3]□	10,1[9,5;11,7]× х
PWv(ао пр), [ms]	10,6[9,2;13,2]	10,0[9,8;11,2]*	9,8[9,1;11,2]□	9,3[8,9;10,6]× х
АІх(пр), [%]	-10,1[-12,0;-6,0]	-12,5[-19,0;-8,0]*	-11,5[-12,0;2,0]□	-9,5[-17,0;-3,0]× х
АІх(ао пр), [%]	28,0[22,0;31,0]	25,5[20,0;28,0]*	29,0[23,0;37,0]□	23,0[19,5;29,0]× х
АSI(пр), [mm Hg]	162,5[116,0;189,0]	156,0[112,5;162,5]*	157,5[115,0;171,0]□	153,0[112,0;168,5]×
сСАД(ао), [mm Hg]	134,5[131,0;144,0]	132,5[126,0;139,0]*	128,0[120,0;134,0]□	125,5[119;130,5]× х
сДАД(ао), [mm Hg]	87,0[82,0;91,0]	86,0[75,5;92,0]*	85,0[79,0;88,0]□	82,0[75,0;84,0]× х
сПАД(ао), [mm Hg]	51,5[45,0;54,0]	46,0[42,0;51,0]*	49,0[42,0;51,0]□	44,0[39,0;50,0]× х

В андропаузе зафиксированы также достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели сСАД(ао), сДАД(ао) и сПАД(ао) по сравнению с таковыми в менопаузе. Статистически значимые различия касались также и показателей сосудистой жесткости: в андропаузе имелись более высокие PWv(ао), PWv(ао пр) и низкие значения RWTt(пр), тогда как у женщин в менопаузе выявлялся более высокий уровень АІх(ао пр) ($p < 0,05$) (см. Таблицу 3.2).

Полученные данные свидетельствуют о более значимых нарушениях эластических свойств артериальной стенки и неблагоприятных изменениях центральной гемодинамики у пациентов в андро-и менопаузальных периодах с АГ и сопутствующими ТрДР независимо от пола. Однако в андропаузе, даже при отсутствии сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств, они более выражены.

3.3 Сопоставление функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией в периоды андропаузы и менопаузы

При сопоставлении параметров ФСС миокарда ЛЖ у пациентов в андропаузе установлено, что наличие ТрДР способствует более негативной трансформации не только основных структурных параметров (тМЖП, тЗС(лж), ММ(лж), ИММ(лж), но и показателей, отражающих функциональное состояние - E/A, Dt, IVRt, КДд(лж), МС(д) (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Сопоставление параметров функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у пациентов в андропаузе и менопаузе с и без ТрДР (Ме [25; 75])

Параметр	Мужчины в андропаузе		Женщины в менопаузе	
	с ТрДР (n=67)	без ТрДР (n=30)	с ТрДР (n=65)	без ТрДР (n=30)
КДр, [mm]	53,0[51,0;54,0]	52,0[51,0;53,0]	49,0[48,0;50,5]□	48,0 [48,0;50,0]✕
КСр, [mm]	38,0[36,0;39,0]	37,0[36,0;38,0]	36,0[35,0;37,0]□	35,0 [35,0;37,0]✕
ФВ(лж), [%]	57,0[55,0;58,0]	57,5[57,0;58,0]	55,0[54,0;57,0]□	56,0 [55,0;58,0]✕
тМЖП, [mm]	12,0[11,0;12,0]	11,0[11,0;12,0]*	11,0[10,0;11,0]□	10,0 [10,0;11,0]✕
тЗС(лж), [mm]	11,0[10,0;11,0]	10,0[10,0;11,0]*	10,0[10,0;11,0]□	10,0 [9,0;10,0]✕
ММ(лж), [g]	292,0[271,0;315,5]	277,0[260,0;298,0]*	266,0[254,0;291,5]□	253,0[245;281,0]✕
ИММ(лж), [g/m ²]	144,0[131,5;149,0]	141,0[129,0;144,0]*	137,5[131,5;141,0]□	134,0[125;139,0]✕
E/A	0,76[0,67;0,81]	0,84[0,79;0,89]*	0,80[0,72;0,88]□	0,89 [0,84;0,95]✕
Dt, [ms]	198,0[177,0;206,0]	169,5[156,0;178,0]*	171,5[152,0;191,0]□	154,0[132;166,0]✕
IVRt, [ms]	109,0[100,0;117,5]	103,0[99,0;111,0]*	100,0[98,5;109,0]□	98,0 [92,0;102,0]✕
КДд(лж), [mm Hg]	14,3[13,4;15,7]	13,7[13,4;14,3]*	13,8[13,3;14,5]□	13,2 [12,9; 3,6]✕
МС(д), [g/m ²]	24,4[21,8;25,8]	22,9[22,3;24,1]*	23,1[22,0;24,4]	22,2 [21,1;23,2]✕

Аналогичная статистически значимая закономерность была выявлена и в менопаузальный период.

Результаты анализа показателей, представленных в таблице 3.3, наглядно показали, что в андропаузе патологические изменения ФСС миокарда ЛЖ выражены в большей

степени по сравнению с таковыми в менопаузе, как при сочетании АГ с психоэмоциональными нарушениями, так и при их отсутствии. У мужчин верифицированы более высокие показатели КДр, КСр, тМЖП, тЗС(лж), ММ(лж), ИММ(лж), ФВ(лж) и менее благоприятные значения показателей: Е/А, Dt и IVRt ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ выявил статистически значимые различия показателей сердечно-сосудистой системы в период гендерно-возрастной гормональной перестройки у пациентов с АГ, в том числе в зависимости от наличия или отсутствия ТрДР. Установлено, что более тяжелые нарушения параметров СМАД, преобладание патологического non-dipper циркадного профиля ассоциированы с психоэмоциональными расстройствами, особенно у мужчин. Эти изменения сопровождались ухудшением эластических свойств сосудов, состояния центральной гемодинамики и более значимой негативной трансформацией структуры и функциональных характеристик миокарда левого желудочка.

При этом у мужчин, даже при отсутствии психоэмоциональных расстройств, регистрировались более выраженные нарушения указанных параметров по сравнению с таковыми у женщин в менопаузе.

Полученные данные подтверждают необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в период гендерно-возрастной гормональной перестройки, включающего не только контроль АД, но и коррекцию психоэмоциональных нарушений, а также мер, направленных на улучшение эластических свойств сосудов и профилактику ремоделирования миокарда ЛЖ.

ГЛАВА 4. КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ У МУЖЧИН В АНДРОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Депрессивные и тревожные состояния оказывают значительное влияние на динамику сердечно-сосудистых заболеваний, ускоряя их развитие и ухудшая прогноз [29,32,80,87,116,118,119,132]. Доказано, что такие расстройства повышают вероятность возникновения АГ и увеличивают риск ее осложнений [17,54,56,77,131,143,151]. Несмотря на очевидную и доказанную связь кардиоваскулярной патологии с психоэмоциональными нарушениями, вопросы эффективности комплексной терапии у пациентов с АГ и ТрДР остаются недостаточно изученными, в том числе и прежде всего в период возрастной гормональной перестройки, а именно в андропаузу у мужчин, сопровождающейся, как известно, снижением уровня андрогенов. В условиях развивающегося гормонального дефицита часто формируются и прогрессируют сердечно-сосудистые и психоэмоциональные расстройства. В этой связи важным представляется исследование эффективности комплексного кардио-вазопротективного и психофармакокорректирующего лечения у данной категории пациентов. Однако на сегодняшний день недостаточно сведений о том, насколько эффективно сочетание антигипертензивных и психотропных препаратов при АГ и ТрДР в андропаузальном периоде. Отсутствует также однозначное понимание, какие именно комбинации лекарственных средств могут способствовать улучшению как гемодинамических показателей, так и сосудистой функции. Данная ситуация послужила основанием для оценки антигипертензивной и вазопротективной эффективности комбинированной фармакотерапии, включавшей два разных блокатора РААС (иАПФ или БРА), антагонист кальция и антидепрессант у мужчин с АГ и ТрДР в андропаузе.

4.1 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант» у мужчин в андропаузе

Комбинация «иАПФ+АК+АндД» была назначена 35 мужчинам с АГ и коморбидными ТрДР в период андропаузы, которые вошли в группу 1А. Начальная

дозировка препаратов подбиралась индивидуально, в зависимости от исходных показателей АД. По прошествии 4 недель 21 (60,0%) из 35 пациентов достиг ЦУ АД. После чего последовало добавление антидепрессанта trazодона в суточной дозе 100 – 150 мг всем участникам исследования, в результате еще через 8 недель КомФТ у 31 пациента (88,6%) достигнут ЦУ АД, сохранившийся до конца наблюдения. Следовательно, добавление антидепрессанта сопровождалось увеличением доли лиц, достигших целевого уровня АД, на 28,6%.

Среднесуточная доза амлодипина составила 10 мг, периндоприла 9,5 мг.

При использовании данной схемы терапии через 4 недели выявлено значимое снижение САД на 21,3%, ДАД на 8,6%, а спустя 24 недели - на 24,0% и 19,4% (Рисунок 4.1).

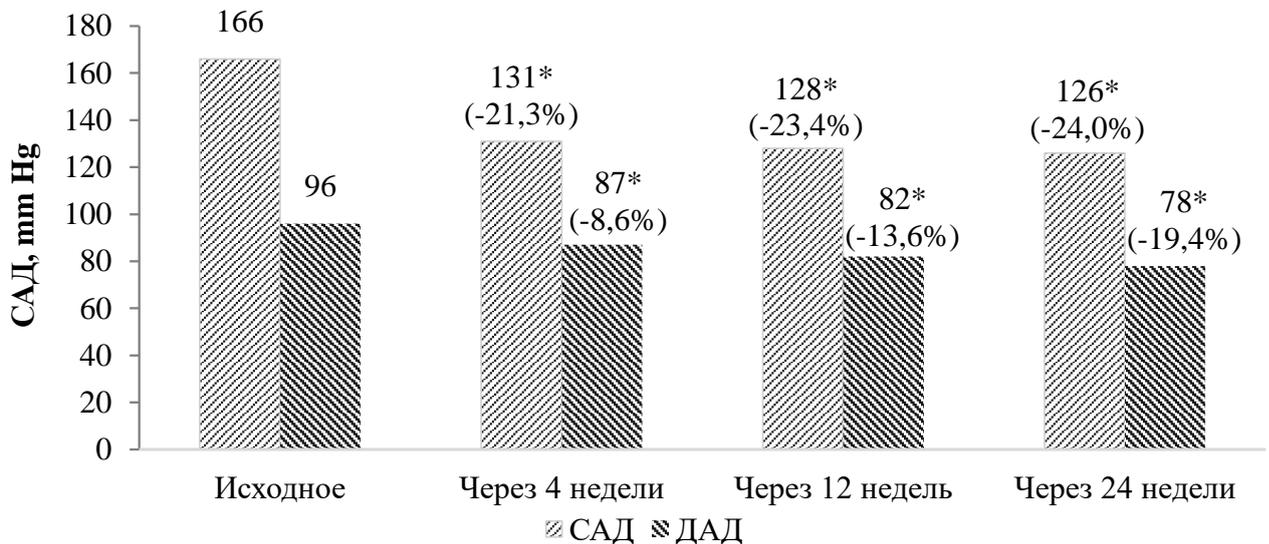


Рисунок 4.1 – Динамика на фоне КомФТ офисного САД у пациентов группы 1А

Примечание – Здесь и далее: * – $p < 0,05$ при сравнении с начальными параметрами

Изменение показателей СМАД у пациентов, достигших ЦУ АД при применении комбинации «иАПФ+АК+АнД», представлены в таблице 4.1. Анализ данных выявил значительное снижение среднесуточных параметров АД. Так, снижение сСАД составило 20,7%, а сДАД - 17,3% ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что такая динамика касалась как дневных, так и ночных показателей САД. Обращало на себя внимание улучшение прогностически значимых параметров: ИВ дневного САД снизился на 53,7%, а дневного ДАД – на 55,0% ($p < 0,05$). Ночные показатели ИВ САД и ИВ ДАД уменьшились на 67,1% и 74,3% соответственно ($p < 0,05$), что указывает на существенное улучшение контроля АД в ночное время. Параметры вариабельность АД также претерпели положительную

трансформацию: дВарСАД снизилась на 30,4%, а дВарДАД - на 34,6% ($p < 0,05$), нВарСАД уменьшилась на 37,9%, а нДАД (дВарДАД) - на 45,4% ($p < 0,05$), что, как известно, особенно важно для минимизации риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, выявлен регресс вупСАД на 27,6%, а вупДАД - на 24,9% ($p < 0,05$). Статистически значимое снижение супСАД составило 28,9%, а супДАД - 30,3% ($p < 0,05$). Отдельный акцент следует сделать на уменьшении сЧСС на 15,8% ($p < 0,05$) без использования бета-блокаторов.

Таблица 4.1 – Изменение на фоне КомФТ параметров СМАД у пациентов группы 1А (Ме [25; 75])

Параметр	Мужчины в андропause - 1А группа (n=31)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
сСАД, [mm Hg]	158,7 [156,8; 162,9]	127,8 [125,7; 128,9]	-20,7*
сДАД, [mm Hg]	94,2 [92,8; 98,0]	78,8 [77,2; 79,7]	-17,3*
дСАД, [mm Hg]	159,6 [158,5; 162,3]	127,9 [125,6; 128,8]	-20,2*
дДАД, [mm Hg]	99,4 [97,0; 102,7]	81,6 [80,7; 82,2]	-18,3*
дИВ САД, [%]	91,4 [90,5; 93,3]	42,6 [41,6; 43,3]	-53,7*
дИВ ДАД, [%]	85,2 [83,8; 86,9]	38,4 [37,6; 39,4]	-55,0*
дВарСАД, [mm Hg]	19,2 [18,5; 19,9]	13,2 [12,9; 13,5]	-30,4*
дВарДАД, [mm Hg]	17,8 [17,5; 18,8]	11,8 [11,3; 12,1]	-34,6*
нСАД, [mm Hg]	146,3 [144,9; 149,9]	115,4 [115,2; 116,3]	-21,2*
нДАД, [mm Hg]	93,4 [91,9; 94,0]	71,6 [71,0; 74,1]	-22,4*
нИВ САД, [%]	71,4 [69,1; 75,0]	24,8 [17,8; 26,6]	-67,1*
нИВ ДАД, [%]	59,2 [56,2; 60,5]	15,5 [12,6; 18,4]	-74,3*
нВарСАД, [mm Hg]	18,1 [17,3; 18,9]	11,4 [10,9; 12,2]	-37,9*
нВарДАД, [mm Hg]	17,1 [16,8; 17,4]	9,2 [8,9; 9,9]	-45,4*
вупСАД, [mm Hg]	45,5 [44,6; 49,3]	32,3 [30,9; 37,8]	-27,6*
вупДАД, [mm Hg]	34,5 [33,6; 37,2]	25,9 [24,7; 28,0]	-24,9*
супСАД, [mm Hg/h]	13,0 [12,7; 13,2]	9,1 [8,9; 9,5]	-28,9*
супДАД, [mm Hg/h]	12,6 [12,3; 13,0]	8,9 [8,6; 9,1]	-30,3*
сЧСС, [b/min]	80,0 [76; 82]	65 [64; 70]	-15,8*

Примечание – Здесь и далее: * – $p < 0,05$ для различий показателей до и после 24 недель КомФТ; Δ % – различие показателей в % до и после 24 недель КомФТ.

На стартовом этапе КомФТ 25,8% участников группы относились к категории «dipper» по САД. По прошествии 24 недель терапии их количество статистически значимо возросло до 71,0% (Рисунок 4.2).

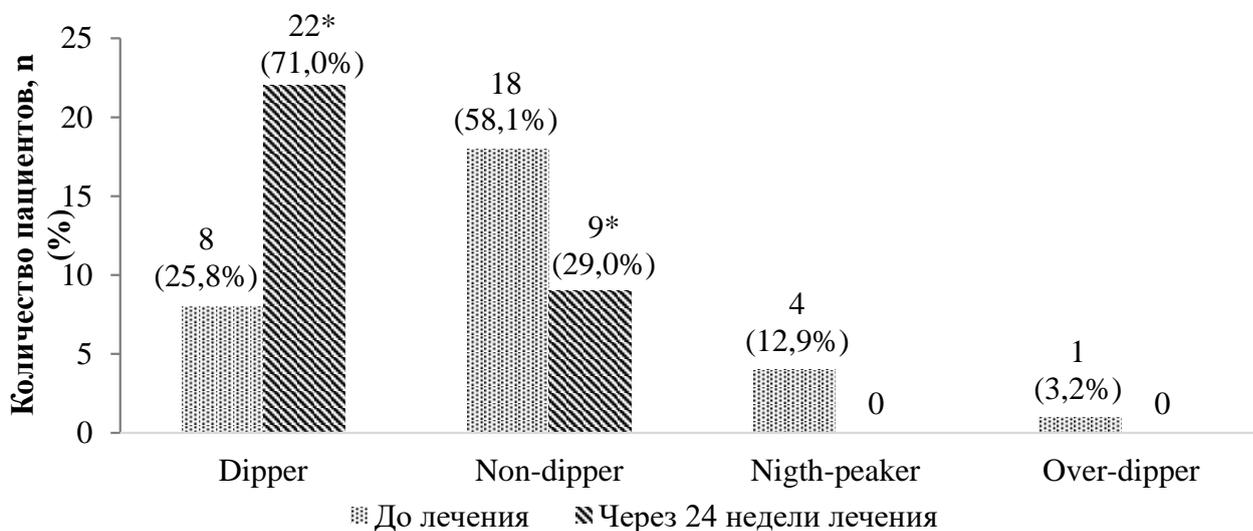


Рисунок 4.2 – Типы суточного профиля САД у пациентов группы 1А до и после 24 недель КомФТ

Доли пациентов с патологическими типами профиля САД - «non-dipper», «nighth-peaker» и «over-dipper» уменьшились с 58,1%, 12,9% и 3,2% до 29,0%, 0% и 0% соответственно.

Наиболее заметные положительные изменения отмечались в динамике суточного профиля ДАД (Рисунок 4.3).

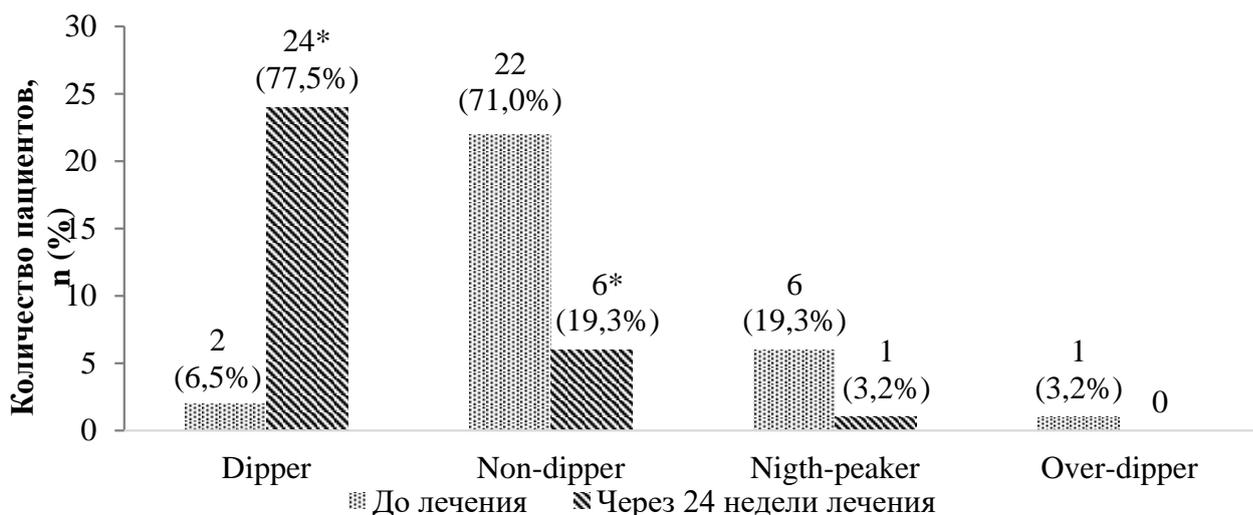


Рисунок 4.3 – Типы суточного профиля ДАД у пациентов группы 1А до и после 24 недель КомФТ

В начале исследования доля пациентов с типом «dipper» составляла всего 6,5%, однако к завершению наблюдения этот показатель увеличился до 77,5%. Одновременно зафиксировано снижение количества больных с патологическими типами ДАД.

На фоне КомФТ у пациентов группы 1А зафиксирована значимая позитивная трансформация артериальной ригидности, что отразилось в увеличении RWTt на 6,6% и RWTt(пр) на 3,8%, снижении PWv(ao) на 11,8% и PWv(ao пр) на 8,7% (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Изменение на фоне КомФТ параметров артериальной ригидности и центрального аортального давления у пациентов группы 1А (Ме [25; 75])

Параметр	Мужчины в андропаузе - 1А группа (n=31)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
RWTt, [ms]	123,0 [118,0; 128,0]	132,0 [127,0; 135,0]	6,6*
RWTt(пр), [ms]	134 [131; 136]	138,5 [137; 141]	3,8*
PWv(ao), [ms]	11,5 [10,3; 12,4]	9,8 [9,3; 10,6]	-11,8*
PWv(ao пр), [ms]	10,6 [10,2; 10,9]	9,5 [9,2; 10,0]	-8,7*
AIx(пр), [%]	-10,0 [-12,0; -7,0]	-15,0 [-19,0; -10,5]	-57,0*
AIx(ao пр), [%]	28,0 [22,0; 31,0]	22,0 [18,0; 25,0]	-27,0*
ASI(пр), [mm Hg]	164,0 [121,0; 182,0]	146,0 [109,0; 163,0]	-10,0*
сСАД(ao), [mm Hg]	131,4 [125,8; 136,2]	112,3 [111,4; 117,3]	-12,6*
сДАД(ao), [mm Hg]	88,0 [82,0; 90,0]	78,0 [76,0; 79,0]	-12,0*
сПАД(ao), [mm Hg]	52,0 [49,0; 55,0]	44,0 [42,0; 45,0]	-19,1*

Кроме того, было установлено уменьшение индексов: AIx(пр) на 57,0%, AIx(ao пр) на 27,0% и ASI(пр) на 10,0%. Одновременно с этим наблюдалось снижение сСАД(ao), сДАД(ao) и сПАД(ao) соответственно на 12,6%, 12,0% и 19,1%.

Таким образом, использование в андропаузальном периоде комбинации «иАПФ+АК+АнД» способствовало позитивной динамике показателей мониторинга и трансформации суточного ритма АД, а также улучшению параметров центральной гемодинамики.

4.2 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации «блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция + антидепрессант» у мужчин в андропаузе

Комбинация «БРА+АК+Анд» была применена у 32 пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в андропаузальном периоде, которые вошли в группу 1Б. С учетом уровня АД индивидуально подбиралась начальная дозировка препаратов. После 4 недель КомФТ удалось достигнуть ЦУ АД у 18 (56,3%) из 32 пациентов. Далее всем мужчинам был добавлен антидепрессант тразодон в дозе 100 - 150 мг/сут. Еще через 8 недель ЦУ АД констатировано у 30 (93,8%) больных и сохранялось до завершения исследования. Следовательно, добавление антидепрессанта сопровождалось увеличением доли лиц, достигших целевого уровня АД, на 37,5%.

Следует отметить, что среднесуточная доза амлодипина составила 10 мг, а кандесартана 16,3 мг.

Динамика офисного САД и ДАД показана на рисунке 4.4, из которого следует, что среднее снижение САД составило 23,5%, а ДАД - 17,7% через 24 недели лечения ($p < 0,05$).

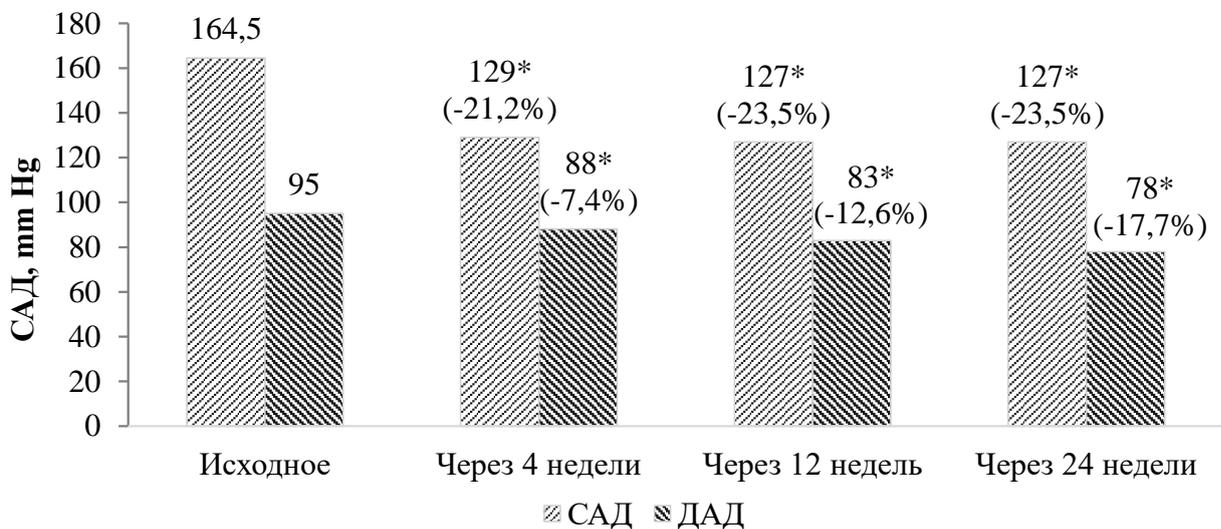


Рисунок 4.4 – Динамика на фоне КомФТ офисного САД у пациентов группы 1Б

У пациентов 1Б группы выявлена статистически значимая положительная динамика параметров СМАД (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Изменение на фоне КомФТ параметров СМАД у пациентов группы 1Б (Ме [25; 75])

Параметр	Мужчины в андропаузе - 1Б группа (n=30)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
сСАД, [mm Hg]	159,0 [156,5; 162,5]	128,1 [126,4; 128,5]	-20,1*
сДАД, [mm Hg]	93,0 [92,2; 97,1]	80,6 [78,3; 82,0]	-14,2*
дСАД, [mm Hg]	158,9 [156,3; 162,2]	128,3 [126,6; 130,1]	-19,3*
дДАД, [mm Hg]	98,8 [97,1; 100,1]	82,7 [80,9; 83,6]	-16,5*
дИВ САД, [%]	90,9 [89,5; 93,2]	43,8 [42,4; 44,3]	-52,3*
дИВ ДАД, [%]	84,9 [83,4; 86,4]	39,6 [38,7; 41,4]	-53,1*
дВарСАД, [mm Hg]	18,9 [18,3; 19,3]	14,1 [13,4; 14,4]	-25,6*
дВарДАД, [mm Hg]	17,6 [16,9; 18,5]	12,3 [12,0; 12,5]	-30,9*
нСАД, [mm Hg]	146,3 [144,8; 150,1]	116,0 [115,7; 118,2]	-20,5*
нДАД, [mm Hg]	92,9 [91,9; 93,8]	72,8 [72,4; 75,6]	-21,0*
нИВ САД, [%]	71,6 [70,4; 75,0]	25,2 [20,8; 27,8]	-64,9*
нИВ ДАД, [%]	57,8 [55,9; 59,4]	18,7 [16,1; 20,8]	-67,8*
нВарСАД, [mm Hg]	17,9 [17,0; 18,7]	12,5 [12,1; 13,3]	-30,2*
нВарДАД, [mm Hg]	16,9 [16,5; 17,5]	10,4 [9,6; 10,6]	-40,2*
вупСАД, [mm Hg]	46,2 [43,4; 48,7]	34,4 [33,4; 37,9]	-23,3*
вупДАД, [mm Hg]	33,8 [32,4; 36,6]	27,8 [26,8; 30,1]	-19,7*
супСАД, [mm Hg/h]	13,3 [12,6; 13,8]	9,5 [8,9; 9,7]	-30,4*
супДАД, [mm Hg/h]	12,4 [12,2; 12,8]	9,2 [9,1; 9,6]	-25,2*
сЧСС, [b/min]	78,0 [75,0; 82,0]	65,5 [64,0; 73,0]	-14,1*

Трансформация структуры распределения типов суточного профиля САД среди больных 1Б группы представлена на рисунке 4.5.

Так, существенно увеличилось количество участников группы с физиологическим профилем «dipper» до 56,7% и, соответственно, уменьшилась частота выявления патологических: «non-dipper» и «night-peaker».

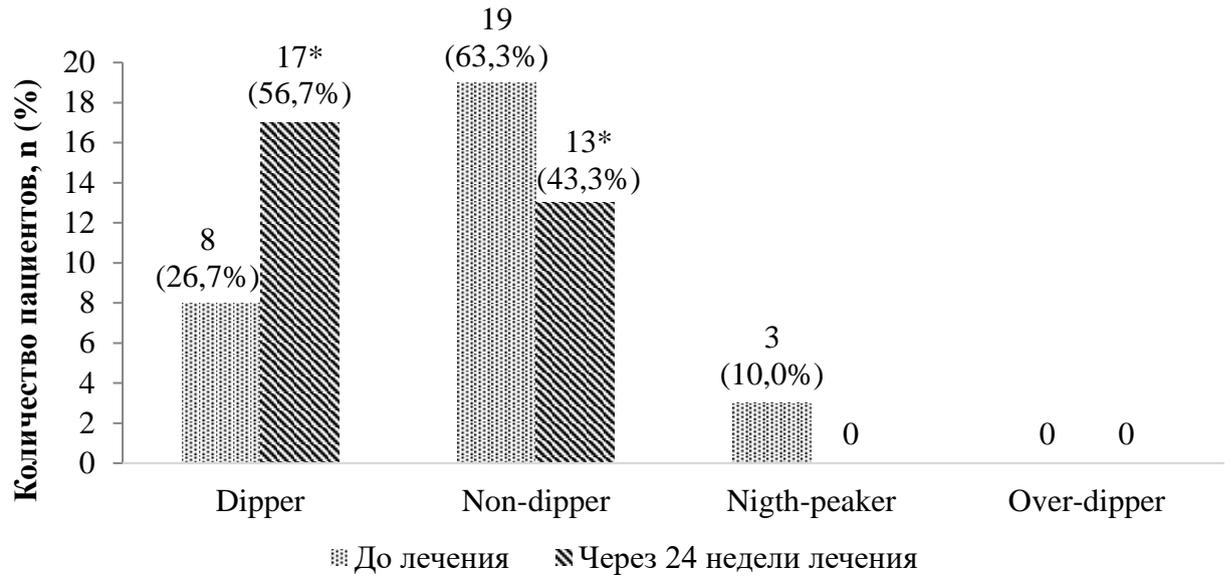


Рисунок 4.5 – Типы суточного профиля САД у пациентов группы 1Б до и после 24 недель КомФТ

Важно заметить, что значительные изменения касались суточного профиля ДАД (Рисунок 4.6).

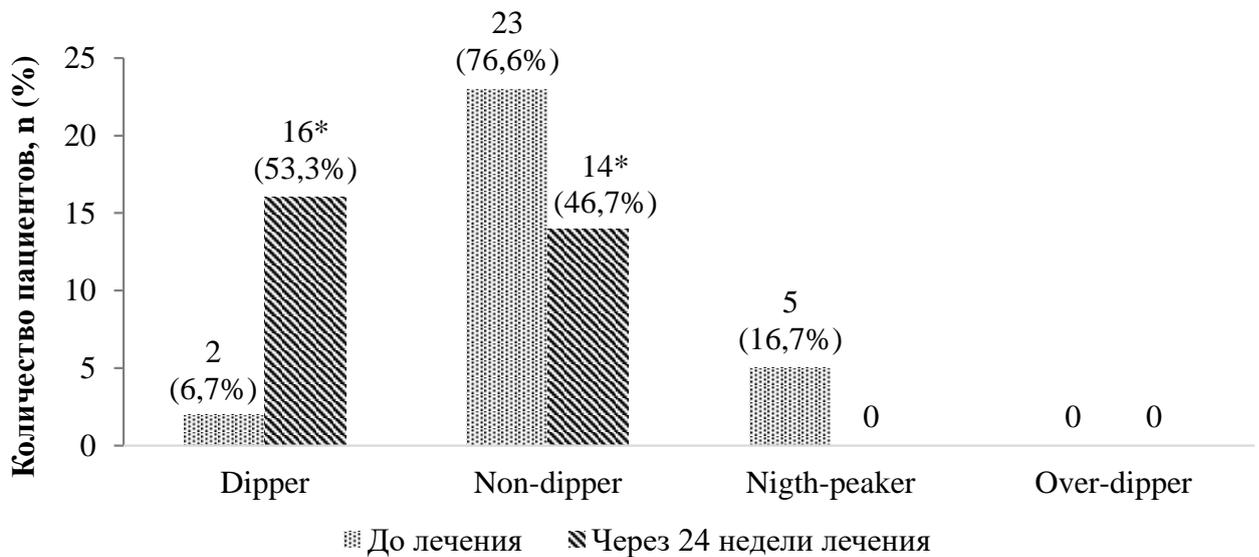


Рисунок 4.6 – Типы суточного профиля ДАД у пациентов группы 1Б до и после 24 недель КомФТ.

Из рисунка видно, что весьма значительно возросла доля участников исследования с категорией «dipper», примерно в 8 раз. Также заметен регресс частоты регистрации «non-dipper», «night-peaker».

Анализ динамики параметров артериальной ригидности и ЦАД, представленный в таблице 4.4, показал статистически значимое увеличение RWTt и RWTt(пр), что

свидетельствовало об улучшении эластичности сосудистой стенки.

Таблица 4.4 – Изменение на фоне КомФТ параметров артериальной ригидности и ЦАД в группе 1Б (Ме [25; 75])

Параметр	Мужчины в андропauзе - 1Б группа (n=30)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
RWTt, [ms]	122,0 [117,0; 126,0]	129,0 [125,0; 134,0]	5,8*
RWTt(пр), [ms]	135 [133; 139]	138 [136; 141]	2,2*
PWv(ao), [ms]	11,2 [10,7; 11,8]	10,2 [9,5; 10,9]	-9,9*
PWv(ao пр), [ms]	10,4 [9,8; 10,8]	9,5 [9,3; 10,0]	-6,9*
AIx(пр), [%]	-9,5 [-11,0; -6,0]	-12,0 [-16,0; -9,0]	-40,0*
AIx(ao пр), [%]	26,0 [21,0; 30,9]	20,5 [19,0; 24,0]	-21,0*
ASI(пр), [mm Hg]	161,0 [116,0; 182,0]	148,0 [111,0; 169,0]	-8,5*
сСАД(ao), [mm Hg]	133,2 [127,3; 138,1]	114,1 [111,0; 116,7]	-13,8*
сДАД(ao), [mm Hg]	87,0 [83,0; 92,0]	80,0 [78,0; 82,0]	-8,6*
сПАД(ao), [mm Hg]	51,0 [46,0; 54,0]	43,0 [40,0; 47,0]	-15,0*

Одновременно отмечалось снижение PWv(ao) на 9,9% и PWv(ao пр) на 6,9% ($p < 0,05$), что указывало на уменьшение жесткости артерий. Особенно выраженным было снижение AIx(пр) на 40,0% ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание уменьшение AIx(ao пр) на 21,0% и ASI(пр) на 8,5%. Установлено также достоверное ($p < 0,05$) снижение сСАД(ao) на 13,8%, сДАД(ao) – на 8,6%, а сПАД(ao) – на 15,0% ($p < 0,05$). Эти изменения свидетельствуют о положительном влиянии выбранного варианта КомФТ на центральную гемодинамику.

Основываясь на полученных данных, можно полагать, что применение в андропauзе при АГ и коморбидными ТрДР комбинации «БРА+АК+АндД» способствует статистически значимому улучшению контроля АД в течение суток, а также параметров сосудистой эластичности и центральной гемодинамики.

4.3 Сравнительная оценка антигипертензивной и вазопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии у мужчин в андропauзе

Анализ двух типов КомФТ показал, что на протяжении всего исследования межгрупповой разницы как по скорости снижения, так и по динамике АД в 1А и 1Б

группах не отмечалось. Однако, по данным СМАД, в группе 1А наблюдалось более выраженное, чем в 1Б группе, уменьшение дИВ САД, дИВ ДАД, нИВ ДАД (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров СМАД у мужчин в андропаузе с АГ и коморбидными ТрДР

Параметр	Изменение параметров после 24-х недельной терапии ($\Delta\%$)		p
	Мужчины в андропаузе 1А группа (n=31)	Мужчины в андропаузе 1Б группа (n=30)	
сСАД, [mm Hg]	-20,7	-20,1	0,630
сДАД, [mm Hg]	-17,3	-14,2	0,002
дСАД, [mm Hg]	-20,2	-19,3	0,037
дДАД, [mm Hg]	-18,3	-16,5	0,005
дИВ САД, [%]	-53,7	-52,3	<0,001
дИВ ДАД, [%]	-55,0	-53,1	<0,001
дВарСАД, [mm Hg]	-30,4	-25,6	<0,001
дВарДАД, [mm Hg]	-34,6	-30,9	<0,001
нСАД, [mm Hg]	-21,2	-20,5	0,118
нДАД, [mm Hg]	-22,4	-21,0	0,004
нИВ САД, [%]	-67,1	-64,9	0,473
нИВ ДАД, [%]	-74,3	-67,8	0,004
нВарСАД, [mm Hg]	-37,9	-30,2	<0,001
нВарДАД, [mm Hg]	-45,4	-40,2	<0,001
вупСАД, [mm Hg]	-27,6	-23,3	0,046
вупДАД, [mm Hg]	-24,9	-19,7	0,001
супСАД, [mm Hg/h]	-28,9	-30,4	0,756
супДАД, [mm Hg/h]	-30,3	-25,2	<0,001
сЧСС, [b/min]	-15,8	-14,1	0,386
Примечание – Здесь и далее: p – статистическая значимость межгрупповых различий $\Delta\%$.			

Важно и то, что в группе 1А дВарСАД снизилась на 30,4%, дВарДАД – на 34,6%, в то время как в группе 1Б регресс этих параметров составил соответственно 25,6% и 30,9% ($p < 0,001$). Степень снижения ночной вариабельности САД и ДАД, вупСАД и вупДАД также была статистически значимо больше у пациентов группы 1А, чем в группе 1Б.

Учитывая все вышеизложенное, можно заключить, что оба варианта КомФТ

привели к значительной позитивной коррекции параметров СМАД у мужчин, однако в группе 1А, где применялась схема «иАПФ+АК+АндД», изменения были более выраженными.

Проведенный анализ изменения частоты регистрации физиологического и патологических типов СПАД на фоне альтернативных вариантов КомФТ не выявил межгрупповых различий (Рисунки 4.7 – 4.10).

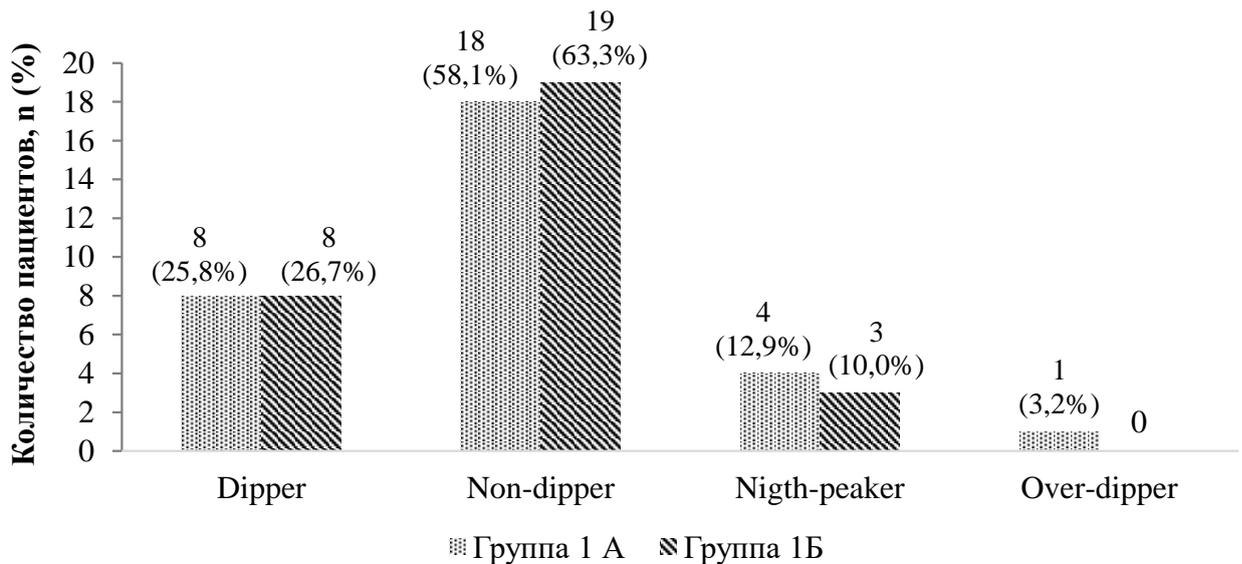


Рисунок 4.7 – Типы суточного профиля САД у мужчин в андропаузе до начала терапии

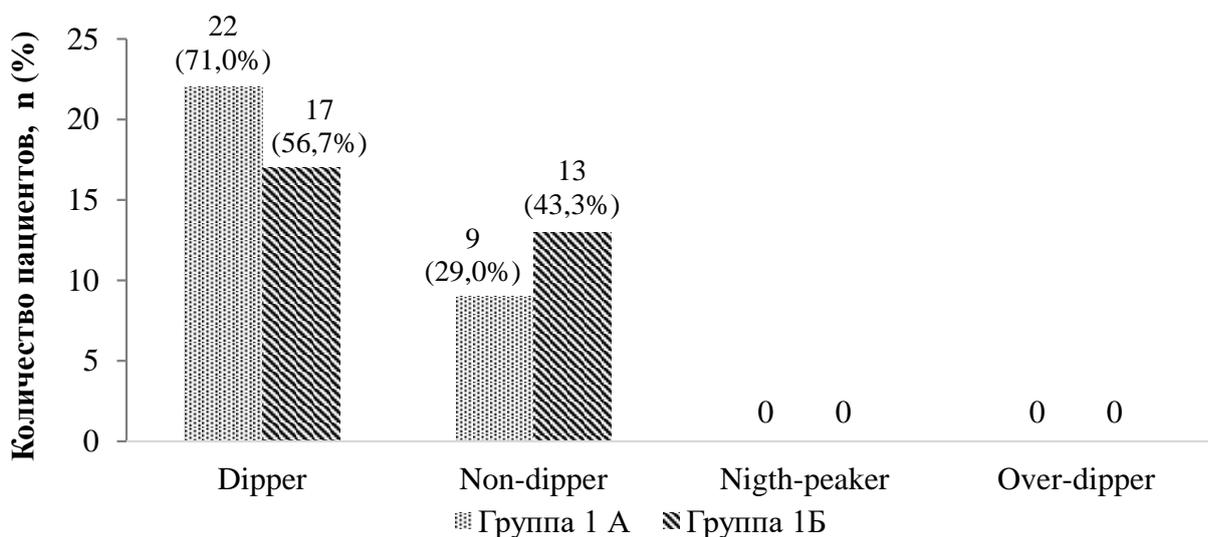


Рисунок 4.8 – Типы суточного профиля САД у мужчин в андропаузе после 24 недель КомФТ

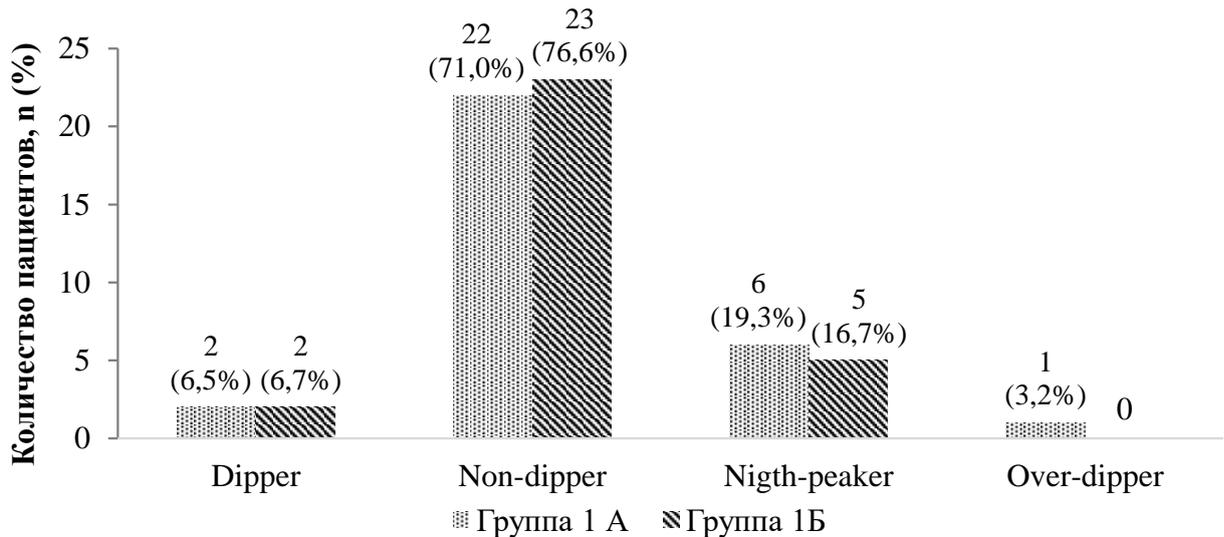


Рисунок 4.9 – Типы суточного профиля ДАД у мужчин в андропauзе до начала терапии

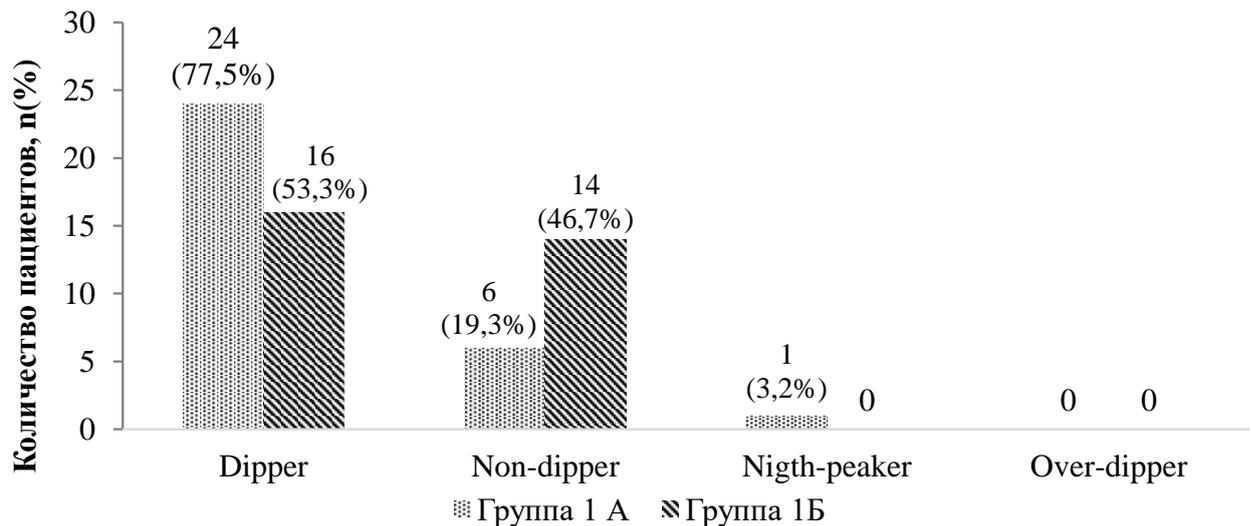


Рисунок 4.10 – Типы суточного профиля ДАД у мужчин в андропauзе после 24 недель КомФТ

Сравнительная оценка динамики артериальной ригидности и центральной гемодинамики показала более значимые позитивные изменения в группе 1А (Таблица 4.6). Так, RWT_t и $RWT_t(пр)$ увеличились на 6,6% и 3,8% в группе 1А против 5,8% и 2,2% в группе 1Б соответственно. Более выраженное снижение $PWv(ao)$ также зафиксировано в группе 1А(-11,8%) по сравнению с группой 1Б(-9,9%)($p=0,044$). При этом $PWv(ao пр)$ уменьшился на 8,7% в группе 1А и в меньшей степени, на 6,9%, в группе 1Б ($p=0,027$). Важно отметить, что особенно заметным был регресс $AIx(пр)$ в группе 1А, который составил -57,0% против -40% в группе 1Б - 40,0% ($p=0,030$), а также $AIx(ao пр)$ ($p=0,027$). Снижение $ASI(пр)$ в группе 1А было достоверно ($p=0,029$) больше, чем в альтернативной группе лечения.

Таблица 4.6 – Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров артериальной ригидности и ЦГД у мужчин в андропаузе с АГ и коморбидными ТрДР

Параметр	Изменение параметров в процентах после 24-недельной терапии ($\Delta\%$)		p
	Мужчины в андропаузе 1А группа (n=31)	Мужчины в андропаузе 1Б группа (n=30)	
RWTt, [ms]	6,6	5,8	0,035
RWTt(пр), [ms]	3,8	2,2	<0,001
PWv(ao), [ms]	-11,8	-9,9	0,044
PWv(ao пр), [ms]	-8,7	-6,9	0,027
AIx(пр), [%]	-57,0	-40,0	0,030
AIx(ao пр), [%]	-27,0	-21,0	0,027
ASI(пр), [mm Hg]	-10,0	-8,5	0,029
сСАД(ao), [mm Hg]	-12,6	-13,8	0,099
сДАД(ao), [mm Hg]	-12,0	-8,6	0,020
сПАД(ao), [mm Hg]	-19,1	-15,0	0,016

При анализе динамики ЦАД снижение сДАД(ao), сПАД(ao) было больше у пациентов 1А группы и составило 12,6% и 19,1% против 8,6% и 15% соответственно в группе сравнения (p=0,020 и p=0,016).

Таким образом, исходя из представленных данных, можно резюмировать, что использование обоих вариантов КомФТ у лиц в андропаузе приводит к существенной коррекции патологических параметров СМАД, артериальной ригидности и ЦАД, которые, однако, оказались статистически более выраженными у пациентов, получавших комбинацию, включавшую иАПФ, но не БРА.

ГЛАВА 5. КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Развитие и прогрессирование ТрДР в период возрастной гормональной перестройки у женщин требует, безусловно, комплексного и, очевидно, особого индивидуального подхода.

Вместе с тем до сих пор остается недостаточно изученной эффективность комбинированного применения определенных антигипертензивных средств и антидепрессантов, а также то, какие комбинации способствуют наибольшему улучшению гемодинамических параметров и сосудистой функции у этих больных. Это послужило основанием для сравнительной оценки двух комбинаций, включавших ингибитор АПФ или БРА с антагонистом кальция и антидепрессантом, у пациенток в менопаузе.

5.1 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант» у женщин в менопаузе

Комбинация «иАПФ+АК+АнД» была назначена 33 пациенткам, составившим группу 2А. На начальном этапе выбор стартовой дозы препаратов определялся исходными параметрами АД. Через 4 недели у 19 (57,6%) из 33 пациенток зафиксировано достижение ЦУ АД, после чего всем женщинам добавлялся антидепрессант тразодон в дозе 100-150 мг/сут. Спустя еще 8 недель ЦУ АД был достигнут у 29 (87,9%) пациенток и сохранялся до конца исследования. Следовательно, добавление антидепрессанта сопровождалось увеличением доли лиц, достигших целевого уровня АД, на 30,3%.

Среднесуточные дозы препаратов составили: амлодипин – 10 мг, периндоприл – 9,7 мг.

Установлено, что уже через 4 недели лечения наблюдалось статистически значимое снижение САД и ДАД на 19,4% и 10,2%, а через 24 недели уменьшение этих параметров составило 23,8% и 20,8% ($p < 0,05$). Динамика офисного АД представлена на рисунке 5.1.

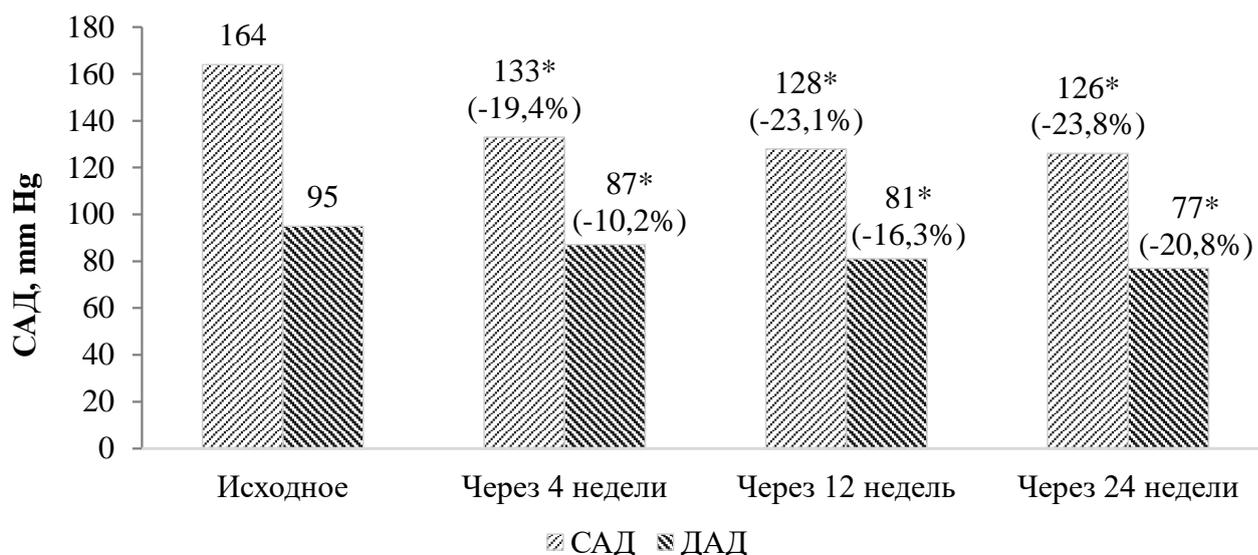


Рисунок 5.1 – Динамика на фоне КомФТ офисного САД у пациенток группы 2А
Примечание – Здесь и далее: * – $p < 0,05$ при сравнении с начальными параметрами

Динамика параметров СМАД на фоне комбинации «иАПФ+АК+АнД» представлена в таблице 5.1, из которой видно, что как среднесуточные, так и дневные и ночные САД и ДАД уменьшались статистически значимо.

Таблица 5.1 – Изменение на фоне КомФТ параметров СМАД у пациенток группы 2А (Ме [25; 75])

Параметр	Женщины в менопаузе - 2А группа (n=29)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
сСАД, [mm Hg]	155,1 [150,4; 159,2]	121,5 [118,4; 123,2]	-21,9*
сДАД, [mm Hg]	92,3 [90,1; 96,3]	75,1 [74,6; 79,2]	-17,8*
дСАД, [mm Hg]	155,5 [152,5; 161,3]	124,3 [121,6; 126,9]	-20,3*
дДАД, [mm Hg]	94,6 [90,8; 99,5]	77,6 [75,9; 79,4]	-19,7*
дИВ САД, [%]	86,2 [78,3; 88,5]	35,3 [33,1; 37,8]	-57,8*
дИВ ДАД, [%]	78,5 [72,3; 79,6]	31,9 [29,4; 33,7]	-59,6*
дВарСАД, [mm Hg]	17,9 [17,3; 18,4]	12,0 [11,7; 12,4]	-32,7*
дВарДАД, [mm Hg]	15,7 [15,3; 16,4]	8,9 [8,7; 9,4]	-43,5*
нСАД, [mm Hg]	141,6 [140,7; 142,5]	111,9 [110,1; 114,1]	-20,7*
нДАД, [mm Hg]	91,1 [84,9; 91,4]	66,8 [63,0; 69,4]	-24,8*
нИВ САД, [%]	65,8 [59,9; 69,7]	15,1 [13,3; 23,4]	-74,8*
нИВ ДАД, [%]	56,2 [38,7; 58,1]	9,8 [8,7; 15,6]	-74,7*

Продолжение таблицы 5.1

Параметр	Женщины в менопаузе - 2А группа (n=29)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
нВарСАД, [mm Hg]	17,2 [15,9; 17,5]	10,8 [10,2; 11,3]	-37,3*
нВарДАД, [mm Hg]	15,8 [15,3; 16,1]	8,3 [8,1; 8,9]	-46,0*
вупСАД, [mm Hg]	44,3 [41,7; 48,9]	31,5 [25,6; 31,9]	-29,6*
вупДАД, [mm Hg]	33,4 [31,2; 35,4]	24,1 [22,9; 25,4]	-27,8*
супСАД, [mm Hg/h]	12,5 [12,3; 12,8]	8,5 [8,2; 8,7]	-31,5*
супДАД, [mm Hg/h]	12,3 [11,8; 12,9]	8,4 [8,2; 8,7]	-30,9*
сЧСС, [b/min]	76,0 [73,0; 82,0]	65,0 [64,0; 69,0]	-12,5*
Примечание – Здесь и далее: * – $p < 0,05$ для различий показателей до и после 24 недель КомФТ; Δ % – различие показателей в % до и после 24 недель КомФТ.			

Зафиксировано также позитивное снижение прогностически значимых дневных и ночных показателей дИВ САД и дИВ ДАД (на 57,8% и 59,6%), нИВ САД и нИВ ДАД (на 74,8% и 74,7%), дневных ВарСАД и ВарДАД – на 32,7% и 43,5% соответственно. Обращало на себя внимание улучшение показателей вариабельности в ночное время, что, как известно, важно для снижения сердечно-сосудистого риска. Кроме того, выявлена позитивная динамика вупСАД и ДАД, которые в среднем уменьшились на 29,6% и 27,8%, а также супСАД и ДАД – на 31,5% и 30,9% соответственно ($p < 0,05$). Важно отметить регресс хронотропной нагрузки в виде уменьшения сЧСС на 12,5% ($p < 0,05$).

До начала терапии 37,9% пациенток относились к категории «dipper» по САД, а после 24 недель терапии этот процент увеличился до 75,9% (Рисунок 5.2).

И, наоборот, доля женщин с патологическими типами «non-dipper», «nigth-peaker» и «over-dipper» по САД уменьшилась с 51,8%, 6,9% и 3,4% до 24,1%, 0% и 0% соответственно ($p < 0,05$).

Более выраженные позитивные изменения касались суточного профиля ДАД (Рисунок 5.3).

Так, если в начале наблюдения когорта пациенток с типом «dipper» составляла 6,9%, то на момент завершения исследования - 75,9%. Зафиксировано также уменьшение патологических типов «non-dipper» и «nigth-peaker» по ДАД - с 79,3% до 24,1% и с 13,8% до 0% соответственно.

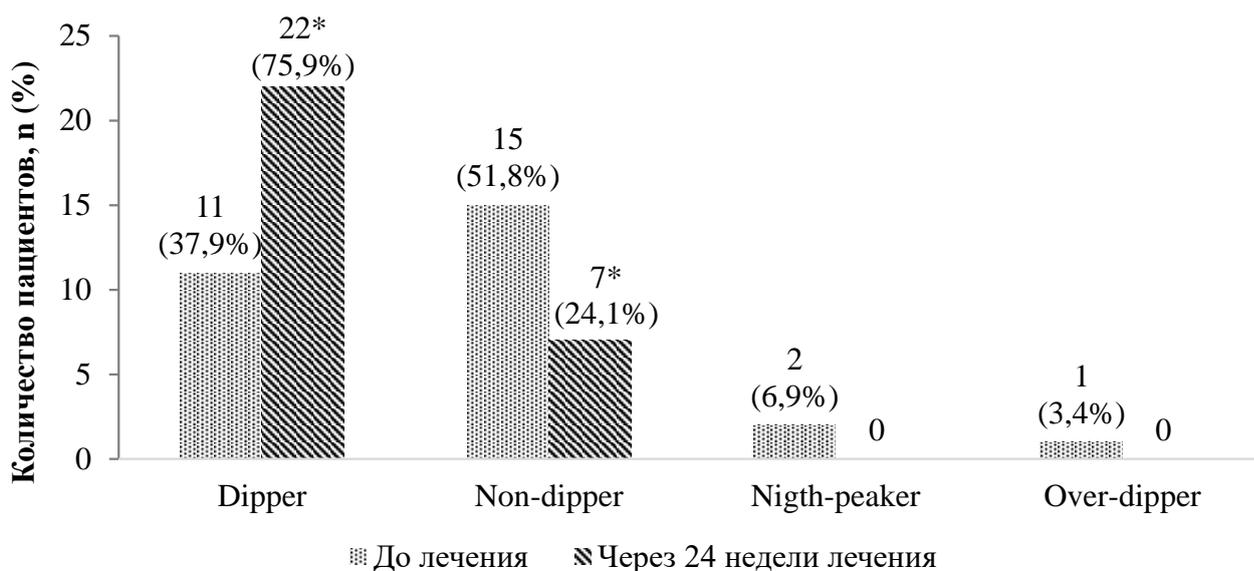


Рисунок 5.2 – Типы суточного профиля САД у пациенток группы 2А до и после 24 недель КомФТ

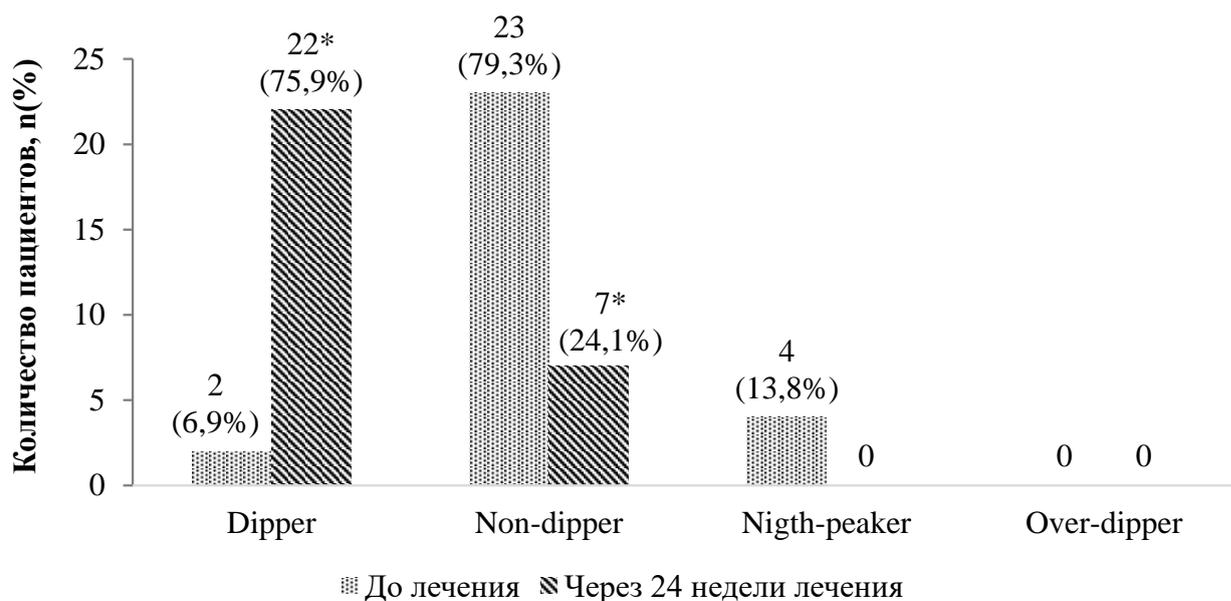


Рисунок 5.3 – Типы суточного профиля ДАД у пациенток группы 2А до и после 24 недель КомФТ

На фоне комбинированной терапии у данной категории пациенток наблюдались статистически значимые позитивные изменения показателей артериальной ригидности, что проявлялось увеличением $RWTt$, $RWTt(пр)$ и снижением $PWv(ao)$, $PWv(ao пр)$, $AIx(пр)$, $AIx(ao пр)$, $ASI(пр)$ ($p < 0,05$) (Таблица 5.2). Регистрировалось также улучшение аортального давления, а именно уменьшение сСАД(ao), сДАД(ao) и сПАД (ao) на 13,7%, 12,2% и 20,0% соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 5.2 – Изменение на фоне КомФТ параметров артериальной ригидности и центрального аортального давления у пациенток группы 2А (Ме [25; 75])

Параметр	Женщины в менопаузе - 2А группа (n=29)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
RWTt, [ms]	128,0 [119,0; 131,0]	136,0 [127,0; 140,0]	6,8*
RWTt(пр), [ms]	136,0 [132,0; 139,0]	143,0 [139,0; 146,0]	4,6*
PWv(ао), [ms]	11,2 [10,8; 11,6]	9,7 [9,5; 10,2]	-12,0*
PWv(ао пр), [ms]	10,2 [9,6; 10,5]	9,2 [8,9; 9,3]	-9,1*
AIx(пр), [%]	-6,0 [-12,0; 2,0]	-11,0 [-20,0; 1,0]	-75,0*
AIx(ао пр), [%]	30,0 [25,0; 38,0]	25,0 [16,0; 26,0]	-28,0*
ASI(пр), [mm Hg]	158,0 [115,0; 171,0]	136,0 [107,0; 149,0]	-12,3*
сСАД(ао), [mm Hg]	127,0 [120,0; 134,0]	110,0 [108,0; 116,0]	-13,7*
сДАД(ао), [mm Hg]	85,0 [79,0; 88,0]	75,0 [74,0; 78,0]	-12,2*
сПАД(ао), [mm Hg]	48,0 [43,0; 54,0]	38,0 [36,0; 41,0]	-20,0*

Принимая во внимание представленные выше данные, можно заключить, что назначение «иАПФ+АК+АнД» обеспечивает значимое улучшение параметров суточного профиля АД, центральной гемодинамики и уменьшение артериальной ригидности у пациенток в менопаузе.

5.2 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации «блокатор рецепторов ангиотензина II +антагонист кальция+ антидепрессант» у женщин в менопаузе

Комбинация «БРА+АК+АнД» была назначена 32 женщинам с АГ и коморбидными ТрДР в менопаузальном периоде, которые составили группу 2Б. Стартовая доза препаратов назначалась и затем корректировалась с учетом уровня АД. Спустя 4 недели 23 (71,9%) из 32 пациенток достигли ЦУ АД. Далее всем участницам добавлялся антидепрессант тразодон в дозе 100-150 мг/сут. По прошествии еще 8 недель у 31 (96,9%) пациентки был достигнут ЦУ АД, который в последующем сохранялся до конца наблюдения. Следовательно, добавление антидепрессанта сопровождалось увеличением доли лиц, достигших целевого уровня АД, на 25%.

Среднесуточные дозы препаратов составили: амлодипин – 10 мг, кандесартан – 16,5 мг.

Анализ динамики офисных САД и ДАД показал их снижение через 24 недели лечения в среднем на 25,6% и 22,0% соответственно (Рисунок 5.4).

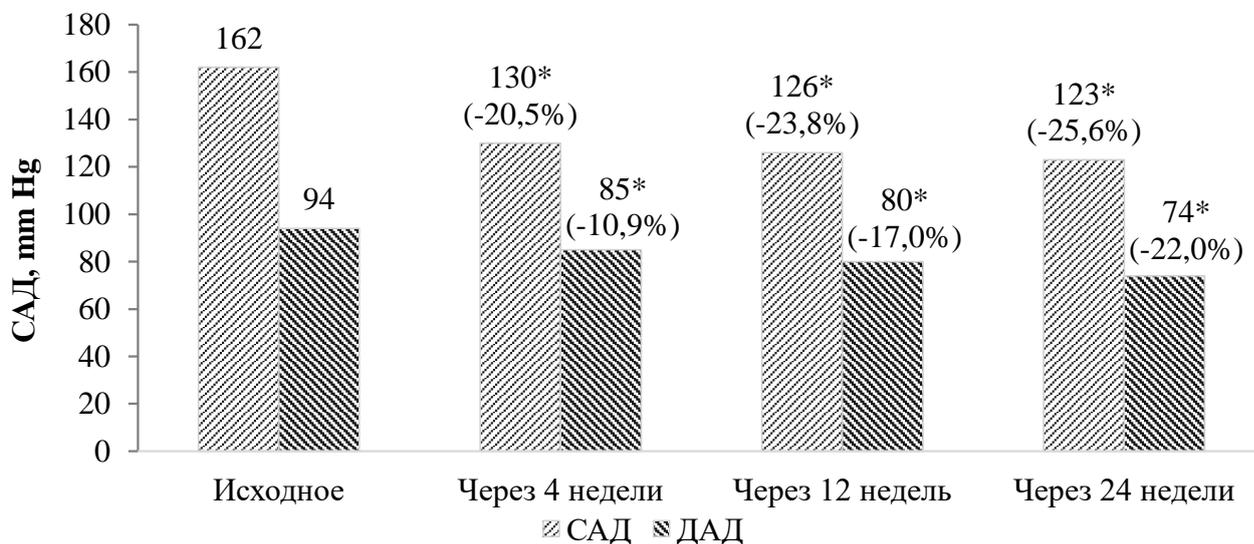


Рисунок 5.4 – Динамика на фоне КомФТ офисного САД у пациенток группы 2Б

У женщин 2Б группы также отмечалось статистически значимое улучшение показателей СМАД. Данные таблицы 5.3 свидетельствуют, что среднесуточное САД снизилось на 22,6%, а среднесуточное ДАД - на 18,8% ($p < 0,05$).

Аналогичные изменения касались и дневных показателей: САД уменьшилось на 20,8%, а ДАД - на 20,7% ($p < 0,05$). Улучшились также и ночные САД и ДАД, среднее снижение которых составило 22,1% и 28,2% соответственно ($p < 0,05$). Позитивная трансформация затронула дневные ИВ САД и ИВ ДАД ($p < 0,05$). Улучшение аналогичных параметров в ночное время оказалось более выраженным: снижение ИВ САД составило 80,8%, а ИВ ДАД - 79,5% ($p < 0,05$). При этом наблюдался статистически значимый регресс variability САД и ДАД в дневные часы в среднем на 36,5% и 45,5% и, что еще более важно, в ночные часы, когда уровень снижения составил 38,5% и 48,0% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, отмечалась положительная динамика вупСАД, значения которого уменьшились в среднем на 32,4% и вупДАД – на 30,5% ($p < 0,05$). Подобная динамика нами зафиксирована и в отношении статистически значимого снижения супСАД, составившего 33,6% и супДАД - 33,3%. Среднесуточная ЧСС уменьшилась на 14,5% ($p < 0,05$).

Таблица 5.3 – Изменение на фоне КомФТ параметров СМАД у пациенток группы 2Б (Ме [25; 75])

Параметр	Женщины в менопаузе - 2Б группа (n=31)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
сСАД, [mm Hg]	154,9 [149,9; 160,1]	120,6 [116,4; 121,5]	-22,6*
сДАД, [mm Hg]	91,7 [89,5; 95,8]	74,7 [72,4; 77,9]	-18,8*
дСАД, [mm Hg]	153,8 [150,9; 159,5]	122,3 [120,2; 125,2]	-20,8*
дДАД, [mm Hg]	95,5 [93,4; 98,8]	77,2 [74,7; 79,3]	-20,7*
дИВ САД, [%]	84,9 [77,8; 90,1]	32,4 [31,6; 36,4]	-59,6*
дИВ ДАД, [%]	78,0 [74,6; 82,6]	29,6 [28,8; 31,5]	-60,9*
дВарСАД, [mm Hg]	18,1 [17,6; 19,1]	11,4 [11,1; 11,8]	-36,5*
дВарДАД, [mm Hg]	15,9 [15,4; 16,2]	8,7 [8,3; 9,1]	-45,5*
нСАД, [mm Hg]	142,9 [140,8; 143,5]	110,4 [108,6; 112,4]	-22,1*
нДАД, [mm Hg]	89,8 [87,0; 91,9]	63,4 [61,8; 67,1]	-28,2*
нИВ САД, [%]	66,4 [62,1; 72,3]	12,6 [11,2; 22,8]	-80,8*
нИВ ДАД, [%]	55,3 [41,3; 57,1]	10,6 [6,8; 14,3]	-79,5*
нВарСАД, [mm Hg]	16,9 [16,1; 17,3]	10,4 [10,1; 11,0]	-38,5*
нВарДАД, [mm Hg]	15,9 [15,1; 16,0]	8,0 [7,9; 8,3]	-48,0*
вупСАД, [mm Hg]	45,0 [42,2; 47,1]	30,5 [26,9; 33,1]	-32,4*
вупДАД, [mm Hg]	31,9 [30,9; 35,7]	22,2 [21,2; 23,8]	-30,5*
супСАД, [mm Hg/h]	12,7 [12,2; 13,1]	8,3 [8,1; 8,7]	-33,6*
супДАД, [mm Hg/h]	12,1 [12,0; 12,7]	8,1 [7,9; 8,7]	-33,3*
сЧСС, [b/min]	78,0 [75,0; 81,0]	66,0 [63,0; 71,0]	-14,5*

В результате проведенной комбинированной фармакотерапии произошли существенные изменения в структуре распределения типов суточного профиля САД (Рисунок 5.5), а именно: в 2 раза возросла численность пациенток с нормальным профилем «dipper» и, напротив, снизилась с «non-dipper» и «night-peaker».

В начале исследования ни одна из пациенток не относилась к категории «dipper», однако к завершению исследования доля таких больных достигла 80,6%. Одновременно зафиксировано снижение частоты регистрации патологического типа профиля «non-dipper» в 4,8 раза, а «night-peaker» - в 7 раз ($p < 0,05$).

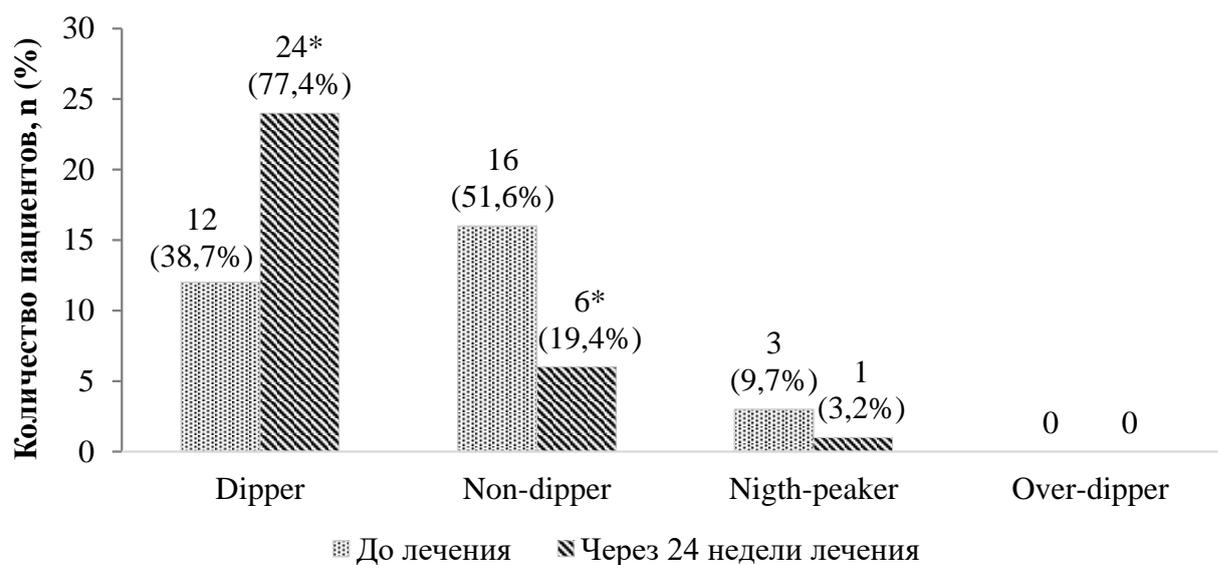


Рисунок 5.5 – Типы суточного профиля САД у пациенток группы 2Б до и после 24 недель КомФТ

Наиболее значимые положительные изменения коснулись динамики суточного профиля ДАД (рисунок 5.6).

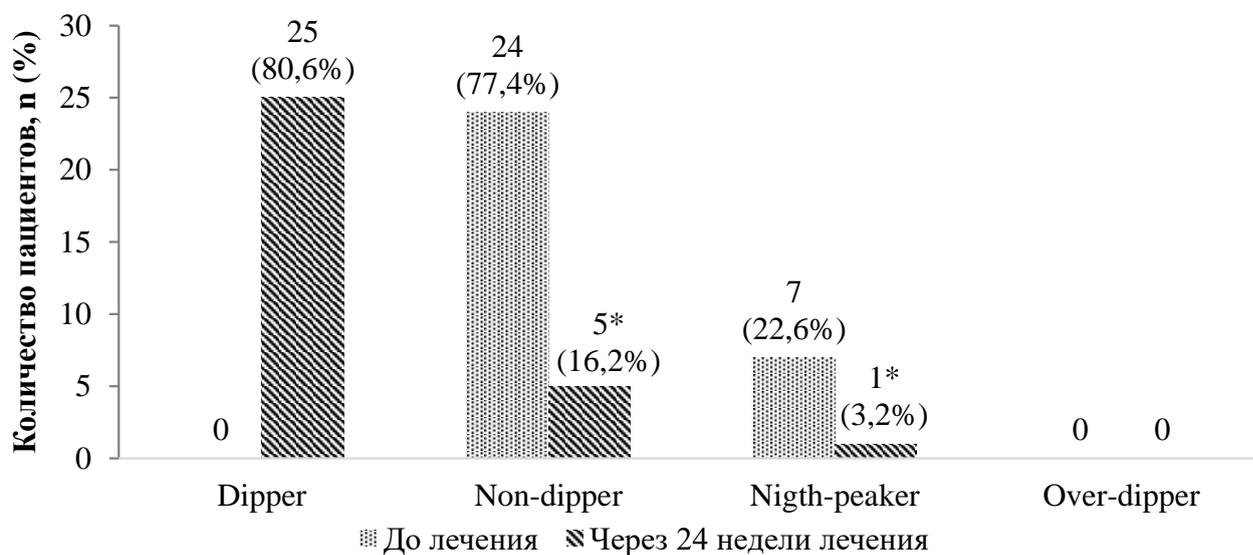


Рисунок 5.6 – Типы суточного профиля ДАД у пациенток группы 2Б до и после 24 недель КомФТ

Влияние комбинированной терапии на артериальную ригидность сопровождалось позитивными изменениями, что проявилось увеличением RWTt и RWTt(пр) на 7,8% и 6,3% и уменьшением PWv(ao) и PWv(ao пр) на 13,2% и 10,7% соответственно ($p < 0,05$) (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Изменение на фоне КомФТ параметров артериальной ригидности и центрального аортального давления у пациенток группы 2Б (Ме [25; 75])

Параметр	Женщины в менопаузе - 2Б группа (n=31)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
RWTt, [ms]	125,0 [121,0; 128,0]	134,0 [129,0; 137,0]	7,8*
RWTt(пр), [ms]	135,0 [131,0; 142,0]	143,0 [141,0; 150,0]	6,3*
PWv(ао), [ms]	11,0 [10,5; 11,4]	9,4 [9,1; 10,1]	-13,2*
PWv(ао пр), [ms]	9,8 [9,5; 10,3]	9,0 [8,6; 9,1]	-10,7*
AIx(пр), [%]	-4,0 [-11,0; -1,0]	-9,0 [-16,0; 0]	-92,0*
AIx(ао пр), [%]	29,0 [27,0; 35,0]	20,0 [14,0; 26,0]	-32,0*
ASI(пр), [mm Hg]	155,0 [117,0; 169,0]	131,0 [105,0; 145,0]	-14,2*
сСАД(ао), [mm Hg]	128,5 [118,0; 132,0]	107,0 [102,0; 114,0]	-15,3*
сДАД(ао), [mm Hg]	84,0 [78,0; 86,0]	73,0 [70,0; 75,0]	-13,5*
сПАД(ао), [mm Hg]	49,0 [42,0; 52,0]	39,0 [35,0; 40,0]	-23,1*

Особенно выражено увеличился AIx(пр) (+92,0%). Важно, что на фоне лечения возросли AIx(ао пр), ASI(пр) на 32,0% и 14,2% соответственно и значительно снизились сСАД(ао) на 15,3%, сДАД(ао) на 13,5% и сПАД(ао) на 23,1%.

В целом это свидетельствует о положительных изменениях центральной гемодинамики у женщин, получавших комбинацию «БРА+АК+АнД». Основываясь на полученных данных, можно заключить, что использование комбинированной схемы лечения «БРА+АК+АнД» привело к статистически значимому улучшению показателей СПАД, регрессу артериальной ригидности и нормализации параметров центральной гемодинамики.

5.3 Сравнительная оценка антигипертензивной и вазопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии у женщин в менопаузе

Сравнительный анализ двух типов терапии показал, что до 12 недель включительно скорость снижения и уровень АД в 2А и 2Б группах были сопоставимыми и только через 12 недель появились различия по частоте достижения ЦУ АД. Важно отметить, что 27 (93,1%) из 29 пациенток группы 2А потребовалось назначение полной терапевтической

дозы и АПФ (периндоприла), а именно 10 мг/сут. В то же время для обеспечения ЦУ АД в группе 2Б у 30 (96,8%) из 31 пациентки необходимо было применение средней, 16 мг/сут, БРА (кандесартана), что составило половину от максимальной суточной дозировки.

При анализе данных СМАД, представленных в таблице 5.5, следует, что в обеих группах имела место выраженная положительная динамика показателей.

Таблица 5.5 – Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров СМАД у женщин в менопаузе с АГ и коморбидными ТрДР

Параметр	Изменение параметров в процентах после 24-недельной терапии ($\Delta\%$)		p
	Женщины в менопаузе 2А группа (n=29)	Женщины в менопаузе 2Б группа (n=31)	
сСАД, [mm Hg]	-21,9	-22,6	0,031
сДАД, [mm Hg]	-17,8	-18,8	0,015
дСАД, [mm Hg]	-20,3	-20,8	0,947
дДАД, [mm Hg]	-19,7	-20,7	0,039
дИВ САД, [%]	-57,8	-59,6	0,031
дИВ ДАД, [%]	-59,6	-60,9	0,007
дВарСАД, [mm Hg]	-32,7	-36,5	<0,001
дВарДАД, [mm Hg]	-43,5	-45,5	0,043
нСАД, [mm Hg]	-20,7	-22,1	0,004
нДАД, [mm Hg]	-24,8	-28,2	0,043
нИВ САД, [%]	-74,8	-80,8	0,023
нИВ ДАД, [%]	-74,9	-79,5	0,016
нВарСАД, [mm Hg]	-37,3	-38,5	0,147
нВарДАД, [mm Hg]	-46,0	-48,0	0,039
вупСАД, [mm Hg]	-29,6	-32,4	0,459
вупДАД, [mm Hg]	-27,8	-30,5	0,036
супСАД, [mm Hg/h]	-31,5	-33,6	0,047
супДАД, [mm Hg/h]	-30,9	-33,3	0,041
сЧСС, [b/min]	-12,5	-14,5	0,584
Примечание – Здесь и далее: p – статистическая значимость межгрупповых различий $\Delta\%$			

Вместе с тем у пациенток группы 2Б наблюдались более значимые позитивные изменения основных параметров, прежде всего таких, как сСАД, сДАД и дДАД. В группе 2А снижение дневного ИВ САД составило 57,8%, дневного ИВ ДАД — 59,6%, тогда как в группе 2Б степень уменьшения их была статистически значимо большей. В то же время более существенные различия этих показателей наблюдались в ночное время, когда снижение ИВ САД и ДАД составило 74,8% и 74,7% в 2А группе, а в группе 2Б - 80,8% и 79,5% соответственно. Вариабельность артериального давления, являющаяся важным прогностическим маркером сердечно-сосудистых осложнений, также изменялась более выражено у пациенток 2Б группы. В дневное время в группе 2А ВарСАД снизилась на 32,7% и ДАД — на 43,5%, тогда как в группе 2Б на 36,5% и 45,5%. При межгрупповом сравнении установлена более выраженная позитивная динамика ВарДАД в ночные часы в группе 2Б и отсутствие разницы в степени изменения ночной ВарСАД. Вместе с тем вупДАД уменьшилась в 2Б группе в большей степени, чем в 2А группе ($p=0,036$). Кроме того, анализ динамики супСАД и ДАД выявил значимое их снижение на 31,5% и 30,9% в группе 2А и на 33,6% и 33,3% в группе 2Б соответственно. Межгрупповые различия по данным параметрам достигли статистической значимости ($p<0,05$).

Статистический анализ частоты регистрации типов СПАД при межгрупповом сравнении не выявил разницы как до, так и после лечения (Рисунки 5.7 – 5.10).

Как в группе 2А, так и в 2Б отмечалось сопоставимое увеличение количества женщин с физиологическим профилем САД и ДАД, а также уменьшение числа с патологическими типами СПАД.

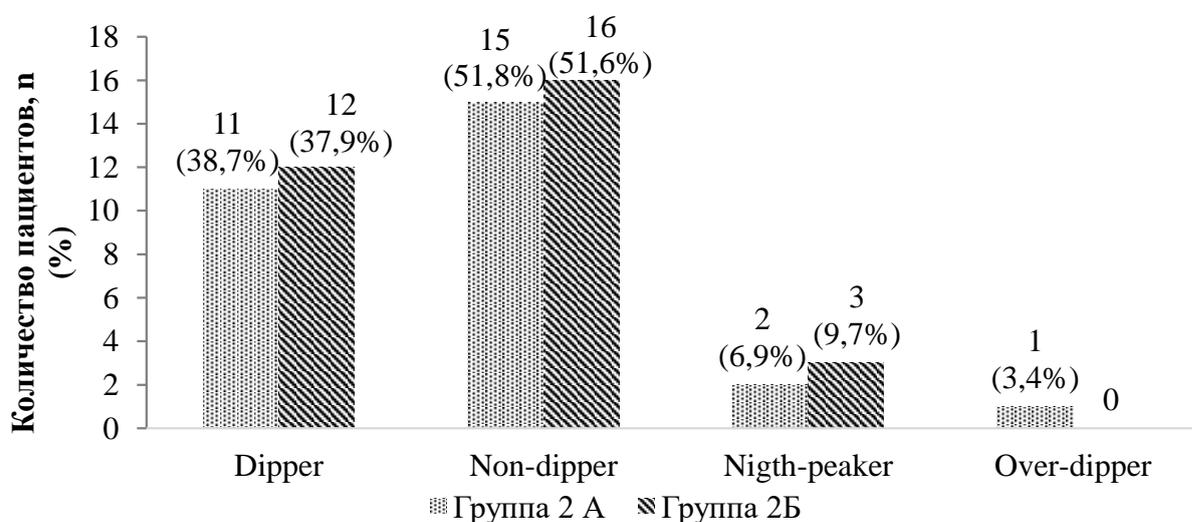


Рисунок 5.7 – Типы суточного профиля САД у женщин в менопаузе до начала терапии

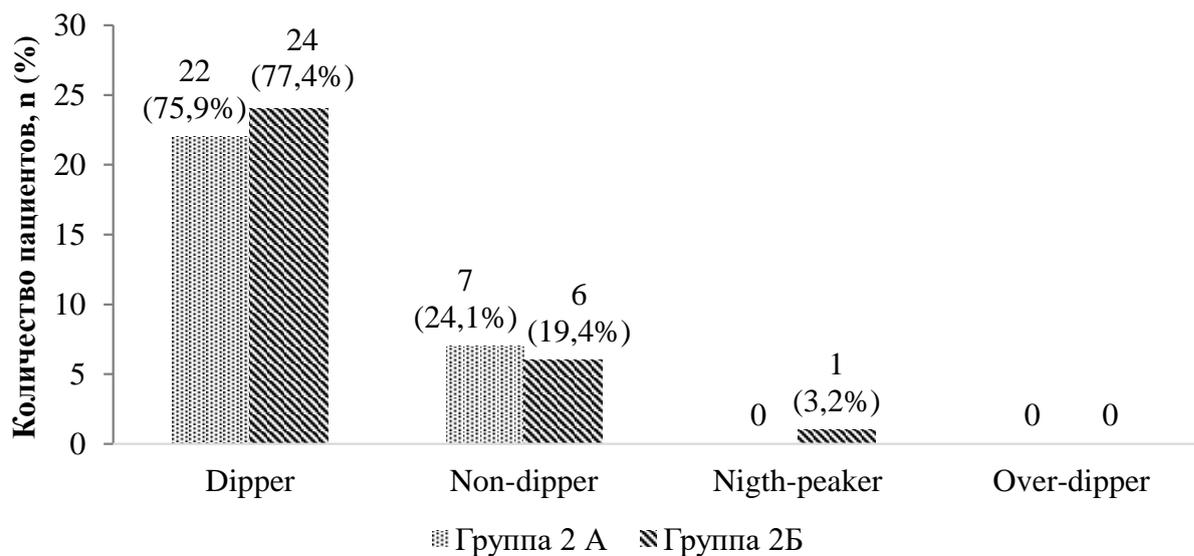


Рисунок 5.8 – Типы суточного профиля САД у женщин в менопаузе после 24 недель КомФТ

Сравнение динамики основных параметров артериальной ригидности, а также центральной гемодинамики, представленных в таблице 5.6, выявило, что более выраженный положительный результат зафиксирован в группе 2Б.

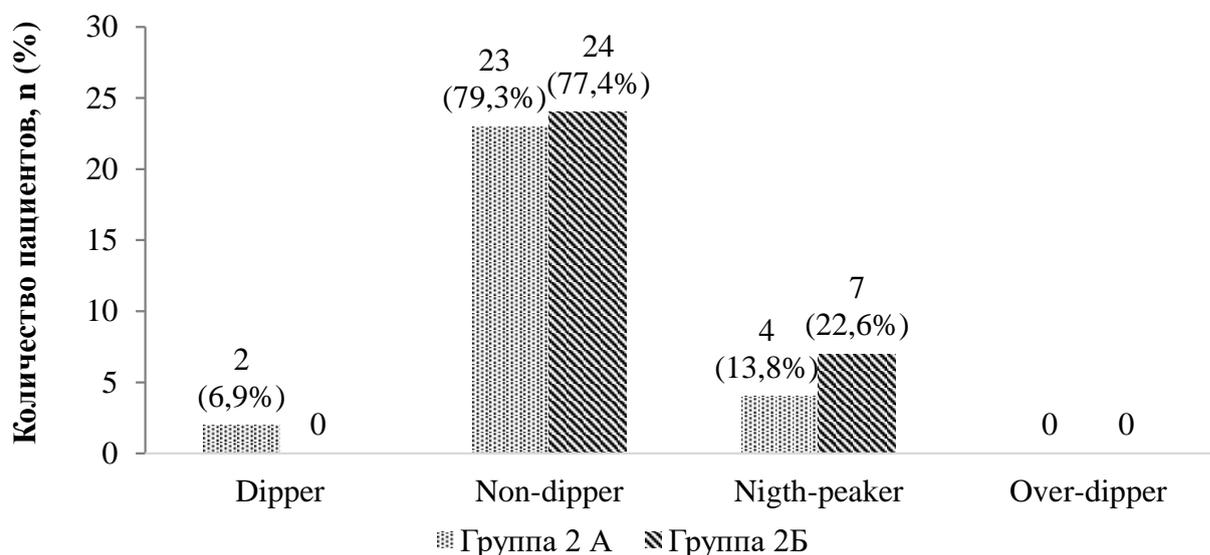


Рисунок 5.9 – Типы суточного профиля ДАД у женщин в менопаузе до начала терапии

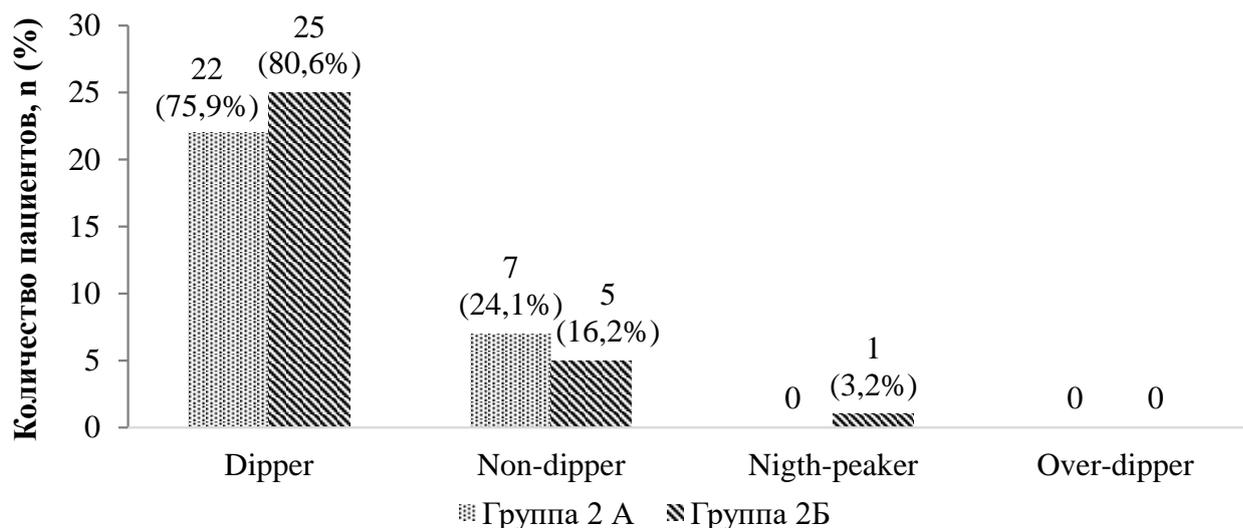


Рисунок 5.10 – Типы суточного профиля ДАД у женщин в менопаузе после 24 недель КомФТ

Таблица 5.6 – Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров артериальной ригидности и ЦГД у женщин в менопаузе с АГ и коморбидными ТрДР

Параметр	Изменение параметров в процентах после 24-недельной терапии ($\Delta\%$)		p
	Женщины в менопаузе 2А группа (n=29)	Женщины в менопаузе 2Б группа (n=31)	
RWTt, [ms]	6,8	7,8	0,131
RWTt(пр), [ms]	4,6	6,3	0,023
PWv(ao), [ms]	-12,0	-13,2	0,214
PWv(ao пр), [ms]	-9,1	-10,7	0,038
Alx(пр), [%]	-75,0	-92,0	0,024
Alx(ao пр), [%]	-28,0	-32,0	0,046
ASI(пр), [mm Hg]	-12,3	-14,2	0,037
сСАД(ao), [mm Hg]	-13,7	-15,3	0,015
сДАД(ao), [mm Hg]	-12,2	-13,5	0,043
сПАД(ao), [mm Hg]	-20,0	-23,1	0,036

Так, модифицированный показатель RWTt(пр) более выраженно увеличился в группе 2Б: на 6,3% против 4,6% в группе 2А ($p=0,023$). Модифицированный показатель PWv(ao пр) также статистически значимо снизился в большей степени в группе 2Б, чем в 2А ($p=0,038$). Особенно выражено уменьшился Alx(пр) - на 92,0% в группе 2Б против 75,0% в группе 2А и ($p=0,024$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении Alx(ao пр), снижение которого составило 28,0% в группе 2А и 32,0% в группе 2Б

($p=0,046$). Параметры ASI(пр) уменьшились больше в группе 2Б, чем в 2А ($p=0,037$). Кроме того, выявлено значительное улучшение показателей ЦАД, что проявлялось в более статистически значимом уменьшении сСАД(ао), сДАД(ао) и сПАД (ао) у лиц 2Б группы.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что обе изученные комбинации препаратов, с включением ингибитора АПФ или БРА, антагониста кальция и антидепрессанта, положительно воздействовали на большинство параметров СМАД, артериальной ригидности, центральной гемодинамики, а также обеспечивали трансформацию патологических типов СПАД в физиологический. Вместе с тем при анализе степени позитивного влияния на эти параметры использование комбинированной фармакотерапии с БРА имело определенные преимущества перед альтернативным вариантом лечения.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-СТРУКТУРНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ В АНДРОПАУЗАЛЬНОМ И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

В исследованиях последних лет показано, что адекватная фармакотерапия значительно уменьшает ремоделирование миокарда ЛЖ и улучшает функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов АГ, в том числе при совместном использовании антигипертензивных и психокорректирующих препаратов у лиц с ТрДР [19,44,70,71,72,73,74,94,106,108].

Вместе с тем в период гендерно-возрастной гормональной перестройки имеется ряд известных особенностей, которые могут вносить определенный вклад в результаты лечения, что необходимо учитывать при выборе предпочтительной схемы кардиопротективной терапии. Однако исследования, посвященные индивидуализации выбора оптимальной комбинации антигипертензивных средств в андропаузальный и менопаузальные периоды, фактически отсутствуют. Исходя из этого, нами предпринята попытка изучить воздействие двух вариантов КомФТ на функциональные и структурные параметры миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в андро- и менопаузальном периодах.

6.1 Влияние комбинации «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант» на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у мужчин в андропаузе

Влияние комбинации «иАПФ+АК+Анд» на ФСС миокарда ЛЖ исследовано у 31 мужчины, достигших ЦУ АД (1А группа). Как следует из таблицы 6.1, наблюдалась позитивная динамика всех параметров, отражающих как структурное, так и функциональное состояние миокарда ЛЖ.

Установлено статистически значимое снижение КДр и КСр, а также увеличение ФВ(лж) в среднем на 3,5% ($p < 0,05$). Уменьшилась ГЛЖ, о чем свидетельствовала регрессия тМЖП на 7,7% и тЗС(лж) на 9,0%. Следует отметить, что снижение этих параметров закономерно привело к уменьшению ММ(лж) на 10,3% и ИММ(лж) на 11,7%

($p < 0,05$). Увеличение параметра E/A на 18,0% свидетельствовало об уменьшении диастолической дисфункции. Сопоставимая и значимая позитивная динамика установлена по Dt и IVRt, которые снизились на 14,0% и 14,3% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено уменьшение КДд(лж), которое способствовало снижению МС(д) на 21,9%.

Таблица 6.1 – Изменение на фоне КомФТ параметров ФСС миокарда ЛЖ у пациентов в группе 1А (Ме [25; 75])

Параметр	Мужчины в андропаузе - 1А группа (n=31)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
КДр, [mm]	53,0 [50,0;55,0]	51,0 [49,0; 52,0]	-3,9*
КСр, [mm]	38,0 [37,0;39,0]	36,0 [35,0;38,0]	-5,0*
ФВ(лж), [%]	57,0 [55,0;58,0]	59,0 [58,0; 60,0]	3,5*
тМЖП, [mm]	12,0 [12,0; 13,0]	11,0[11,0; 12,0]	-7,7*
тЗС(лж), [mm]	11,0 [10,0; 11,0]	10,0[9,5; 10,0]	-9,0*
ММ(лж), [g]	296,0 [287,0 318,0]	268,0 [256,0;282,0]	-10,3*
ИММ(лж), [g/m ²]	144,5 [132,0 153,0]	131,0 [114,0 134,0]	-11,7*
E/A	0,75 [0,66; 0,80]	0,90 [0,79; 0,92]	18,0*
Dt, [ms]	201,0 [186,0 209,0]	172,5 [166,0 177,0]	-14,0*
IVRt, [ms]	110,0 [100,0 121,0]	96,0[90,0; 103,0]	-14,3*
КДд(лж), [mm Hg]	14,4 [13,4; 15,2]	12,1[11,5; 12,6]	-16,0*
МС(д), [g/m ²]	24,2 [21,8; 25,5]	18,6[17,6; 20,2]	-21,9*

Примечание – Здесь и далее: * – $p < 0,05$ для различий показателей до и после 24 недель КомФТ; Δ % – различие показателей в % до и после 24 недель КомФТ.

Полученные результаты анализа указывают, что комбинация «иАПФ+АК+Анд» позитивно влияет на ФСС миокарда ЛЖ у мужчин с АГ и коморбидными ТрДР, находящихся андропаузальном периоде.

6.2 Влияние комбинации «блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция + антидепрессант» на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у мужчин в андропаузе

Влияние комбинации «БРА+АК+Анд» на ремоделирование ЛЖ изучено у 30 мужчин, достигших ЦУ АД (1Б группа). Проведенный анализ наглядно показал

положительную динамику параметров КДр и КСр, снижение которых составило 3,8% и 2,9% соответственно ($p < 0,05$) (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Изменение на фоне КомФТ параметров функционально-структурного состояния миокарда ЛЖ у пациентов группы 1Б (Ме [25; 75])

Параметр	Мужчины в андропаузе - 1Б группа (n=30)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
КДр, [mm]	52,5 [51,0; 53,0]	50,5 [49,0; 52,0]	-3,8*
КСр, [mm]	37,0 [36,0; 39,0]	35,0 [34,0; 37,0]	-2,9*
ФВ(лж), [%]	56,0 [54,0; 58,0]	58,0 [56,0; 59,0]	3,3*
тМЖП, [mm]	12,0 [11,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	-8,0*
тЗС(лж), [mm]	11,0 [11,0; 12,0]	10,0 [9,0; 10,0]	-9,0*
ММ(лж), [g]	287,0 [254,0; 310,0]	259,0 [214,0; 272,0]	-14,8*
ИММ(лж), [g/m ²]	141,5 [126,0 149,0]	125,5 [117,0 130,0]	-10,1*
Е/А	0,77 [0,67; 0,82]	0,88 [0,76; 0,93]	14,0*
Dt, [ms]	198,0 [174,0 206,0]	170,0 [158,0 176,0]	-11,9*
IVRt, [ms]	108,5 [100,0 117,0]	99,5 [88,0; 105,0]	-10,2*
КДд(лж), [mm Hg]	14,2 [13,3; 15,7]	12,5 [11,3; 13,8]	-13,0*
МС(д), [g/m ²]	24,6 [21,4; 25,8]	19,8 [17,8; 21,2]	-18,5*

ФВ(лж) на фоне этой схемы КомФТ увеличилась на 3,3%. Установлена статистически значимая редукция тМЖП на 8,0% и тЗС(лж) на 9%, а ММ(лж) и ИММ(лж) на 14,8% и 10,1% соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимо улучшилась геометрия ЛЖ, что проявилось снижением КДд(лж) на 13,0% и регрессом МС(д) на 18,5%, а также увеличением параметра Е/А на 14,0%.

Таким образом, можно полагать, что схема терапии, включавшая «БРА+АК+АндД», способствовала улучшению структуры и функционального статуса миокарда ЛЖ у пациентов данной клинической группы.

6.3 Сравнительная оценка влияния двух вариантов комбинированной фармакотерапии на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у мужчин в андропаузе

Сравнительный анализ двух различных типов КомФТ показал неодинаковую степень влияния на структуру и функциональное состояние миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в период андропаузы (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров функционально-структурного состояния миокарда ЛЖ у мужчин в андропаузе с АГ и коморбидными ТрДР

Параметр	Изменение параметров после 24-недельной терапии (Δ%)		p
	Мужчины в андропаузе - 1А группа (n=31)	Мужчины в андропаузе - 1Б группа (n=30)	
КДр, [mm]	-3,9	-3,8	0,232
КСр, [mm]	-5,0	-2,9	0,397
ФВ(лж), [%]	3,5	3,3	0,378
тМЖП, [mm]	-7,7	-8,0	0,908
тЗС(лж), [mm]	-9,0	-9,0	0,519
ММ(лж), [g]	-10,3	-14,8	0,102
ИММ(лж), [g/m ²]	-11,7	-10,1	0,109
Е/А	18,0	14,0	<0,001
Dt, [ms]	-14,0	-11,9	0,033
IVRt, [ms]	-14,3	-10,2	0,006
КДд(лж), [mm Hg]	-16,0	-13,0	0,037
МС(д), [g/m ²]	-21,9	-18,5	0,033

Из таблицы видна статистически значимая разница по степени увеличения параметра Е/А, которая превалировала у пациентов группы 1А и составила 18,0%, в то время как у пациентов группы 1Б – 14,0% (p<0,05). Подобная закономерность выявлена и в отношении Dt, IVRt и КДд(лж), уменьшение которых составило 14,0%, 14,3% и 16,0% у мужчин 1А группы против 11,9%, 10,2% и 13,0% у пациентов группы 1Б (p<0,05). Остальные исследованные параметры статистически значимо не различались.

Подводя итог сравнительному анализу, можно заключить, что у мужчин с АГ и

коморбидными ТрДР в андропаузе схема терапии, включавшая «иАПФ+АК+АнД», имела определенные преимущества в отношении более выраженного позитивного влияния на ремоделирование миокарда ЛЖ по сравнению с комбинацией «БРА+АК+АнД».

6.4 Влияние комбинации «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант» на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у женщин в менопаузе

Результаты влияния «иАПФ+АК+АнД» на состояние миокарда у 29 женщин, достигших ЦУ АД (группа 2А), представлены в таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Изменение на фоне КомФТ параметров функционально-структурного состояния ФСС миокарда ЛЖ у женщин в менопаузе группы 2А (Ме [25; 75])

Параметр	Женщины в менопаузе - 2А группа (n=29)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
КДр, [mm]	49,0 [47,0; 50,0]	47,0 [46,0; 49,0]	-4,0*
КСр, [mm]	36,0 [35,0; 37,0]	34,0 [34,0; 36,0]	-5,2*
ФВ(лж), [%]	55,0 [54,0; 58,0]	58,0 [57,0; 59,0]	5,5*
тМЖП, [mm]	11,0 [10,5; 11,0]	10,0 [10,0; 10,0]	-7,7*
тЗС(лж), [mm]	10,0 [10,0; 11,0]	9,5 [9,0; 10,0]	-8,3*
ММ(лж), [g]	274,0 [256,0; 292,0]	229,0 [217,0; 244,0]	-15,2*
ИММ(лж), [g/m ²]	138,0 [131,0; 140,0]	118,0 [113,0; 120,0]	-13,5*
Е/А	0,81 [0,73; 0,85]	0,94 [0,90; 1,04]	21,1*
Dt, [ms]	170,0 [150,0; 195,0]	136,0 [119,0; 154,0]	-20,0*
IVRt, [ms]	100,0 [98,0; 105,0]	84,0 [82,0; 91,0]	-16,4*
КДд(лж), [mm Hg]	13,8 [13,3; 14,7]	11,9 [11,4; 12,0]	-16,5*
МС(д), [g/m ²]	22,6 [21,9; 23,8]	17,9 [17,2; 19,0]	-20,7*

Как следует из данных таблицы, наблюдалась динамика основных параметров ФСС, что проявлялось в снижении КДр и КСр, увеличении ФВ(лж), а также уменьшении толщины миокарда ЛЖ, что подтверждалось регрессом тМЖП на 7,69% и тЗС(лж) на 8,33%. Важно, что эта трансформация сопровождалась уменьшением ММ(лж) на 15,2% и ИММ(лж) на 13,5% ($p < 0,05$). Средний рост показателя Е/А на 21,1% указал на

уменьшение диастолической дисфункции, что важно в отношении снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Отмечалась также статистически значимая положительная динамика Dt и IVRt, редукция которых составила 20,0% и 16,4% соответственно ($p < 0,05$). При этом зафиксировано снижение КДд(лж) и МС(д) ($p < 0,05$).

6.5 Влияние комбинации «блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция + антидепрессант» на параметры функционально-структурного состояния миокарда левого желудочка у женщин в менопаузе

Анализ эффективности комбинации «БРА+АК+АнД» у 31 женщины, достигших ЦУ АД (группа 2Б) показал позитивную трансформацию КДр, КСр и ФВ(лж) ($p < 0,05$) (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Изменение на фоне КомФТ параметров функционально-структурного состояния миокарда ЛЖ у женщин в менопаузе группы 2Б (Ме [25; 75])

Параметр	Женщины в менопаузе - 2Б группа (n=31)		Δ%
	До начала терапии	После 24-недельной терапии	
КДр, [mm]	50,0 [48,0; 51,0]	47,0 [46,0; 48,0]	-5,8*
КСр, [mm]	36,0 [35,0; 38,0]	35,0 [34,0; 36,0]	-5,4*
ФВ(лж), [%]	54,0 [54,0; 57,0]	58,0 [56,0; 59,0]	5,4*
тМЖП, [mm]	11,0 [10,0; 11,0]	10,0 [9,5; 10,0]	-8,3*
тЗС(лж), [mm]	10,0 [10,0; 11,0]	9,0 [9,0; 10,0]	-9,0*
ММ(лж), [g]	265,0 [254,0; 291,0]	224,0 [217,0; 236,0]	-16,1*
ИММ(лж), [g/m ²]	136,0 [132,0; 142,0]	115,0 [112,0; 118,0]	-16,4*
Е/А	0,77 [0,71; 0,90]	0,95 [0,89; 1,12]	24,4*
Dt, [ms]	174,0 [153,0; 187,0]	132,0 [118,0; 150,0]	-22,2*
IVRt, [ms]	102,0 [99,0; 111,0]	86,0 [78,0; 93,0]	-18,0*
КДд(лж), [mm Hg]	13,6 [13,3; 14,2]	11,7 [11,3; 12,1]	-14,4*
МС(д), [g/m ²]	23,1 [22,3; 24,7]	18,1 [17,7; 19,3]	-22,1*

Зафиксировано также статистически значимое уменьшение тМЖП на 8,33%, тЗС(лж) на 9,0% ($p < 0,05$), ММ(лж) на 16,1% и ИММ(лж) на 16,4% ($p < 0,05$). Увеличение Е/А на 24,4% с одновременным снижением Dt на 22,2% и IVRt на 18,0% ($p < 0,05$) указало

на улучшение диастолической функции ЛЖ. Важно, что происходило и статистически значимое уменьшение КДд(лж) и МС(д).

6.6 Сравнительная оценка влияния двух вариантов комбинированной фармакотерапии на параметры ФСС миокарда левого желудочка у женщин в менопаузе

Сопоставление полученных результатов выявило, что обе схемы терапии оказывают положительное влияние на ФСС миокарда у женщин в менопаузе (Таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров функционально-структурного состояния миокарда ЛЖ у женщин в менопаузе с АГ и коморбидными ТрДР

Параметр	Изменение параметров после 24-недельной терапии ($\Delta\%$)		p
	Женщины в менопаузе - 2А группа (n=29)	Женщины в менопаузе - 2Б группа (n=31)	
КДр, [mm]	-4,0	-5,8	0,021
КСр, [mm]	-5,2	-5,4	0,425
ФВ(лж), [%]	5,5	5,4	0,688
тМЖП, [mm]	-7,7	-8,3	0,866
тЗС(лж), [mm]	-8,3	-9,0	0,752
ММ(лж), [g]	-15,2	-16,1	0,689
ИММ(лж), [g/m ²]	-13,5	-16,4	0,060
Е/А	21,1	24,4	0,001
Dt, [ms]	-20,0	-22,2	0,029
IVRt, [ms]	-16,4	-18,0	0,099
КДд(лж), [mm Hg]	-16,5	-14,4	0,053
МС(д), [g/m ²]	-20,7	-22,1	0,206

Тем не менее степень воздействия на отдельные параметры ремоделирования и функционального статуса миокарда ЛЖ статистически значимо различались в зависимости от варианта терапии. Установлено, что комбинация «БРА+АК+АнД» способствовала у пациенток группы 2Б более выраженному улучшению диастолической функции. Это проявилось статистически значимым уменьшением КДр на 5,6% и

увеличением E/A на 24,4% против 4,0% и 21,1% соответственно у пациентов группы А. При этом зафиксирована также большая, чем в группе 2А, редукция Dt, составившая 22,2% ($p=0,029$).

Сравнительный анализ данных позволяет заключить, что комбинация «БРА+АК+АнД» может иметь определенные преимущества в отношении улучшения отдельных параметров ФСС миокарда ЛЖ у женщин с АГ и коморбидными ТрДР в менопаузальном периоде.

ГЛАВА 7. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ, КАРДИО- И ВАЗОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В АНДРО- И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Сопоставление влияния разных схем КомФТ на параметры СМАД, артериальной ригидности и центральной гемодинамики в зависимости от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР ранее не проводилось. Изучение этого аспекта комплексно-антигипертензивного и психокорректирующего лечения может иметь не только определенное научное, но и практическое значение при выборе соответствующего сочетания лекарственных средств в андро- и менопаузальный периоды у лиц с АГ и психоэмоциональными расстройствами.

В связи с этим нами проведено сравнительное исследование антигипертензивных, кардио- и вазопротективных эффектов двух комбинаций препаратов в зависимости от варианта возрастного гормонального дисбаланса у мужчин и женщин с АГ и коморбидными ТрДР.

7.1 Сравнительная оценка антигипертензивной и вазопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии в андропаузальном и менопаузальном периодах

На фоне использования КомФТ достижение ЦУ АД через 4, 8 и 12 недель исследования равнозначно регистрировалось у пациентов в группе А и в группе Б, независимо от типа гендерно-возрастной гормональной перестройки. К моменту завершения исследования средние дозы препаратов: периндоприла в группе А, так же как и кандесартана в группе Б у пациентов в андро- и менопаузальных периодах, были сопоставимы: 9,5 мг/сут и 9,7 мг/сут у лиц в группе А, 16,3 мг/сут и 16,5 мг/сут – в группе Б.

Проведенный сравнительный анализ динамики параметров СМАД у пациентов, получавших два различных типа комбинированной фармакотерапии - «иАПФ+АК+АнД»

(группы А) и «БРА+АК+АндД» (группы Б), выявил ряд значимых различий в эффективности антигипертензивного воздействия в зависимости от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки (Таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Внутригрупповое сравнение на фоне двух типов КомФТ динамики параметров СМАД у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР

Параметр	Группа А, $\Delta 1\%$		$p\Delta 1\%$	Группа Б, $\Delta 2\%$		$p\Delta 2\%$
	Мужчины в андропаузе (n=31)	Женщины в менопаузе (n=29)		Мужчины в андропаузе (n=30)	Женщины в менопаузе (n=31)	
сСАД, [mm Hg]	-20,7	-21,9	0,003	-20,1	-22,6	<0,001
сДАД, [mm Hg]	-17,3	-17,8	0,622	-14,2	-18,8	<0,001
дСАД, [mm Hg]	-20,2	-20,3	0,994	-19,3	-20,8	0,073
дДАД, [mm Hg]	-18,3	-19,7	0,392	-16,5	-20,7	<0,001
дИВ САД, [%]	-53,7	-57,8	0,006	-52,3	-59,6	<0,001
дИВ ДАД, [%]	-55,0	-59,6	<0,001	-53,1	-60,9	<0,001
дВарСАД, [mm Hg]	-30,4	-32,7	0,023	-25,6	-36,5	<0,001
дВарДАД, [mm Hg]	-34,6	-43,5	<0,001	-30,9	-45,5	<0,001
нСАД, [mm Hg]	-21,2	-20,7	0,110	-20,5	-22,1	0,014
нДАД, [mm Hg]	-22,4	-24,8	0,040	-21,0	-28,2	<0,001
нИВ САД, [%]	-67,01	-74,8	0,057	-64,9	-80,8	<0,001
нИВ ДАД, [%]	-74,3	-74,7	0,156	-67,8	-79,5	<0,001
нВарСАД, [mm Hg]	-37,9	-37,3	0,820	-30,2	-38,5	<0,001
нВарДАД, [mm Hg]	-45,4	-46,0	0,292	-40,2	-48,0	<0,001
вупСАД, [mm Hg]	-27,6	-29,6	0,103	-23,3	-32,4	<0,001
вупДАД, [mm Hg]	-24,9	-27,8	0,081	-19,7	-30,5	<0,001
супСАД, [mm Hg/h]	-28,9	-31,5	0,002	-30,4	-33,6	<0,001
супДАД, [mm Hg/h]	-30,3	-30,9	0,306	-25,2	-33,3	<0,001
сЧСС, [b/min]	-15,8	-12,5	0,133	-14,1	-14,5	0,851

Примечание – Здесь и далее: $p\Delta 1\%$ – статистическая значимость разницы в % при сравнении динамики параметров на фоне КомФТ между пациентами в андропаузе и менопаузе группы А; $p\Delta 2\%$ – статистическая значимость разницы в % при сравнении динамики параметров на фоне КомФТ между пациентами в андропаузе и менопаузе группы Б.

Так, в группе А статистически более значимая позитивная динамика сСАД, нДАД, дневного ИВ САД и ДАД наблюдалась у пациенток в менопаузальном периоде ($p < 0,05$). Следует отметить, что регресс variability САД (на 32,7%) и ДАД (на 43,5%) в дневные часы, так же, как и супСАД (на 31,5%) и ДАД (на 30,9%), превалировал в менопаузе.

При оценке и сопоставлении динамики параметров СМАД пациентов группы Б зафиксировано достоверное ($p < 0,001$) преобладание степени снижения среднесуточных САД, ДАД, равно как и дневного ДАД у лиц в менопаузальном периоде над таковой в андропаузе (см. Таблицу 7.1). Подобные изменения в менопаузе с высоким уровнем статистической значимости коснулись и редукции индексов времени САД и ДАД, особенно в ночные часы (-80,8% и -79,5%), а также variability САД и ДАД в дневное (-36,5% и -45,5%) и ночное (-38,5% и -48,0%) время соответственно, скоростных параметров утреннего подъема САД и ДАД ($p < 0,001$).

Анализ изменения паттернов суточного профиля у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР только в клинической группе Б выявил статистически значимые различия, а именно доминирование у лиц в менопаузе суточного профиля ДАД «dipper» и снижение доли «non-dipper» по сравнению с таковыми в андропаузе: соответственно 80,6% и 16,2% против 53,3% и 46,7% ($p < 0,05$) (Таблица 7.2).

При сравнении полученных результатов, отражающих состояние центральной гемодинамики и артериальной ригидности, также определены статистически значимые различия, обусловленные типом гендерно-возрастной гормональной перестройки (Таблица 7.3).

В группе А у лиц в менопаузе верифицировано большее снижение $AIx(пр)$ (-75,0%), тогда как в андропаузе оно составило -57,0%. Сходная картина наблюдалась и в отношении динамики сПАД(ао), которое уменьшилось у женщин статистически более значимо ($p < 0,001$).

При анализе данных в группах Б выявлена более выраженная позитивная динамика $RWTt$ и $RWTt(пр)$ у пациенток в менопаузальном периоде, что отразилось в их увеличении на 7,8% и 6,3% в сравнении с 5,8% и 2,2% - в андропаузальном. Кроме того, обращает внимание выраженное доминирование у лиц женского пола в менопаузе регресса параметров $PWv(ао)$, $PWv(ао пр)$, $AIx(пр)$, $AIx(ао пр)$, $ASI(пр)$, сСАД(ао), сДАД(ао), сПАД(ао) ($p < 0,001$).

Таблица 7.2 – Внутригрупповое сравнение на фоне двух типов КомФТ динамики паттернов суточного профиля АД у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР

Тип суточной кривой АД	Группа А		p1	Группа Б		p2
	Мужчины в андропаузе (n=31)	Женщины в менопаузе (n=29)		Мужчины в андропаузе (n=30)	Женщины в менопаузе (n=31)	
по САД						
dipper	22 (71,0%)	22 (75,9%)	0,774	17 (56,7%)	24 (77,4%)	0,106
non-dipper	9 (29,0%)	7 (24,1%)	0,774	13 (43,3%)	6 (19,4%)	0,056
nigth-peaker	0	0	-	0	1 (3,2%)	-
over-dipper	0	0	-	0	0	-
по ДАД						
over-dipper	0	0	-	0	0	-
dipper	24 (77,4%)	22 (75,9%)	1,000	16 (53,3%)	25 (80,6%)	0,031
non-dipper	6 (19,4%)	7 (24,1%)	0,758	14 (46,7%)	5 (16,2%)	0,014
nigth-peaker	1 (3,2%)	0	-	0	1 (3,2%)	-
over-dipper	0	0	-	0	0	-
Примечание – Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). p1-значимость различий на фоне КомФТ между пациентами в андропаузе и менопаузе группы А; p2-значимость различий на фоне КомФТ между пациентами в андропаузе и менопаузе группы Б.						

Проведенный анализ позволяет заключить, что оба варианта КомФТ обладают гендерно-зависимым эффектом по уровню позитивного влияния на параметры артериальной ригидности, динамику паттерна суточного профиля АД, САД, центральную гемодинамику у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в андро- и менопаузальном периодах и проявляются в большей степени при использовании комбинированной терапии с БРА у женщин в менопаузе.

Таблица 7.3 – Внутригрупповое сравнение на фоне двух типов КомФТ динамики параметров артериальной ригидности и ЦГд у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР

Показатель	Группа А, $\Delta 1\%$		$p\Delta 1\%$	Группа Б, $\Delta 2\%$		$p\Delta 2\%$
	Мужчины в андропаузе (n=31)	Женщины в менопаузе (n=29)		Мужчины в андропаузе (n=30)	Женщины в менопаузе (n=31)	
RWTt, [ms]	6,6	6,8	0,797	5,8	7,8	0,002
RWTt(пр), [ms]	3,8	4,6	0,101	2,2	6,3	<0,001
PWv(ao), [ms]	-11,8	-12,0	0,773	-9,9	-13,2	0,010
PWv(ao пр), [ms]	-8,7	-9,1	0,476	-6,9	-10,7	<0,001
AIx(пр), [%]	-57,0	-75,0	<0,001	-40,0	-92,0	<0,001
AIx(ao пр), [%]	-27,0	-28,0	0,154	-21,0	-32,0	<0,001
ASI(пр), [mm Hg]	-10,0	-12,3	0,077	-8,5	-14,2	<0,001
сСАД(ao), [mm Hg]	-12,6	-13,7	0,234	-13,8	-15,3	0,006
сДАД(ao), [mm Hg]	-12,0	-12,2	0,677	-8,6	-13,5	<0,001
сПАД(ao), [mm Hg]	-19,1	-20,0	<0,001	-15,0	-23,1	<0,001

7.2 Сравнительная оценка кардиопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии в андропаузальном и менопаузальном периодах

Оценена и проанализирована в сравнении динамика параметров ФСС миокарда ЛЖ между мужчинами в андропаузе и женщинами в менопаузе при использовании двух альтернативных вариантов КомФТ.

В менопаузе у пациенток группы А зафиксировано более значимое улучшение ФСС миокарда ЛЖ, что проявилось увеличением ФВ(лж) на 5,5%, уменьшением ММ(лж) на 15,2% и ИММ(лж) на 13,5% при сравнении с аналогичными параметрами в андропаузе, которые составили 3,5%, 10,3%, 11,7% соответственно (Таблица 7.4).

Кроме того, у женщин значимо превалировала редукция диастолической дисфункции миокарда, что подтверждалось большей позитивной динамикой E/A, Dt, IVRt ($p < 0,05$).

При проведении сравнения в группе Б, помимо аналогичной позитивной трансформации, выявленной в группе А, отмечалось также у пациентов в менопаузе превалирование статистически значимого уменьшения конечного размера ЛЖ, как в фазу систолы, так и в фазу диастолы (-5,8% и -5,4%), хотя в андропаузе оно составило только -3,8% и -2,9% соответственно. Вместе с тем зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) снижение МС(д) на 22,1% у женщин в сравнении с таковым у мужчин.

Таблица 7.4 – Внутригрупповое сравнение на фоне двух типов КомФТ динамики параметров функционально-структурного состояния миокарда ЛЖ у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР

Параметр	Группа А, $\Delta 1\%$		$p\Delta 1\%$	Группа Б, $\Delta 2\%$		$p\Delta 2\%$
	Мужчины в андропаузе (n=31)	Женщины в менопаузе (n=29)		Мужчины в андропаузе (n=30)	Женщины в менопаузе (n=31)	
КДр, [mm]	-3,9	-4,0	0,653	-3,8	-5,8	0,000
КСр, [mm]	-5,0	-5,2	0,161	-2,9	-5,4	0,007
ФВ(лж), [%]	3,5	5,5	0,002	3,3	5,4	0,000
тМЖП, [mm]	-7,7	-7,7	0,770	-8,0	-8,3	0,654
тЗС(лж), [mm]	-9,0	-8,3	0,521	-9,0	-9,0	0,745
ММ(лж), [g]	-10,3	-15,2	0,001	-14,8	-16,1	0,070
ИММ(лж), [g/m ²]	-11,7	-13,5	0,030	-10,1	-16,4	0,000
Е/А	18,0	21,1	0,019	14,0	24,4	<0,001
Dt, [ms]	-14,0	-20,0	0,000	-11,9	-22,2	0,000
IVRt, [ms]	-14,3	-16,4	0,014	-10,2	-18,0	0,000
КДд(лж), [mm Hg]	-16,0	-16,5	0,850	-13,0	-14,4	0,301
МС(д), [g/m ²]	-21,9	-20,7	0,590	-18,5	-22,1	0,003

Результаты проведенного анализа позволяют сделать заключение, что при использовании комбинации «БРА+АК+АнД» у пациенток в менопаузальном периоде доминировала позитивная динамика по ряду ключевых параметров ФСС миокарда ЛЖ в сравнении с таковыми в андропаузальном. Полученные данные подчеркивают важность учета гендерно-возрастных особенностей при оценке кардиопротективных эффектов антигипертензивной терапии.

ГЛАВА 8. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ ДВУХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В АНДРОПАУЗАЛЬНОМ И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

Известно, что изменения психоэмоционального состояния пациентов, в том числе уровней депрессии и тревожности, могут существенно влиять не только на параметры гемодинамики, включая артериальное давление и его суточный профиль, но и на приверженность пациентов к проводимой терапии [13,55].

Немаловажным является и состояние когнитивных функций, ухудшение которых может быть связано как с АГ, так и ТрДР, что подтверждается рядом исследований [3,14,59,130,140,141,202]. Данная проблема является актуальной на сегодняшний день, особенно у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в период наступающего с возрастом гормонального дисбаланса, в том числе в контексте влияния комбинированной терапии на психоэмоциональный статус и когнитивные функции. Однако на сегодняшний день отсутствует четкое понимание того, какие именно комбинации лекарственных средств могут способствовать не только улучшению гемодинамических показателей, нормализации сосудистой функции, но и стабилизации психоэмоционального и когнитивного статусов при различных вариантах гендерно-возрастного гормонального дисбаланса. Это послужило поводом для проведения нами сравнительного анализа влияния в андро- и менопаузальном периодах двух вариантов КомФТ на психоэмоциональный статус и когнитивные функции у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР.

8.1 Влияние комбинированной фармакотерапии на психоэмоциональный статус и когнитивные функции мужчин в андропаузе

До начала лечения пациенты групп 1А, получавшие «иАПФ+АК+Анд», и 1Б, принимавшие «БРА+АК+Анд», были сопоставимы по уровням выраженности депрессии и тревоги (Таблица 8.1).

Приблизительно у 40% пациентов в каждой группе была диагностирована субклинически выраженная тревога и в 1,5 раза больше клинически выраженная, а также

в сопоставимых долях – субклинически и клинически выраженная депрессия. По шкале CES-D чаще выявлялась депрессия легкой и средней тяжести: в группе 1А – у 51,6% и 41,9%, а в группе 1Б – у 56,7% и 32,6% соответственно.

Таблица 8.1 – Изменение на фоне КомФТ показателей депрессии и тревоги у мужчин в андропаузе

Характеристики	Мужчины в андропаузе 1А группа (n=31)		p1	Мужчины в андропаузе 1Б группа (n=30)		p2	p3
	До начала терапии	После 24-недельной терапии		До начала терапии	После 24-недельной терапии		
HADS тревога							
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	2 (6,4)	29 (92,6)	<0,001	1 (3,3)	26 (86,7)	<0,001	0,425
Субклинически выраженная тревога, n (%)	11 (36,0)	2 (6,4)	0,010	12 (40,0)	3 (10,0)	0,008	0,671
Клинически выраженная тревога, n (%)	18 (57,6)	0 (0)	<0,001	17 (56,7)	1 (3,3)	<0,001	0,492
HADS депрессия							
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	1 (3,2)	27 (87,2)	<0,001	1 (3,3)	28 (93,3)	<0,001	0,671
Субклинически выраженная депрессия, n (%)	17 (54,8)	3(9,6)	<0,001	14 (46,7)	1 (3,3)	<0,001	0,612
Клинически выраженная депрессия, n (%)	13 (42,0)	1 (3,2)	<0,001	15 (50,0)	1 (3,3)	<0,001	1,000
CES-D							
Отсутствие симптомов, n (%)	0	30(96,8)	<0,001	0	28(93,3)	<0,001	0,612
Легкая депрессия, n (%)	16(51,6)	1(3,4)	<0,001	17(56,7)	2(6,7)	<0,001	0,612
Депрессия средней тяжести, n (%)	13(41,9)	0	0,015	10(32,6)	0	0,002	0,596
Депрессия тяжелая, n (%)	2(6,5)	0	0,158	3(9,7)	0	0,084	0,671
Примечание – Здесь и далее: p1 и p2 – статистическая значимость различий показателей до и после 24 недель КомФТ в каждой группе; p3 – статистическая значимость различий показателей между группами А и Б после 24 недель КомФТ.							

Независимо от выбранного варианта КомФТ психоэмоциональный статус пациентов обеих групп существенно изменился: в большинстве случаев по шкале HADS

отсутствовали выраженные симптомы депрессии и тревоги, которые регистрировались лишь в единичных случаях (см. Таблицу 8.1). Данная закономерность прослеживалась и по шкале CES-D. При этом статистически значимые межгрупповые различия также отсутствовали.

Определено, что когнитивные функции у мужчин в андропаузе в начале исследования были сопоставимо нарушены в обеих группах, однако на фоне проведенной КомФТ имела место их позитивная трансформация (Таблица 8.2).

Таблица 8.2 – Изменение на фоне КомФТ показателей когнитивных функций по шкале МоСа у мужчин в андропаузе

Мужчины в андропаузе							
Показатель	До начала терапии	После 24-недельной терапии	$\Delta 1\%$	До начала терапии	После 24-недельной терапии	$\Delta 2\%$	$p\Delta 1\Delta 2$
	1А группа (n=31)			1Б группа (n=30)			
МоСа, балл	22 (19-25)	25 (23-27)	13,1*	21 (17-24)	24 (21-27)	11,9*	0,387
Примечание – Здесь и далее: $\Delta 1\%$ и $\Delta 2\%$ – процент изменения показателей в группах А и Б по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$); $p\Delta 1\Delta 2$ – значимость различий при сравнении показателей между двумя группами после 24 недель КомФТ.							

Межгрупповой анализ выявил, что у мужчин в группе 1А средний балл по шкале МоСа увеличился с 22 до 25 (+13,1%) ($p<0,05$). В группе 1Б у мужчин также наблюдалось улучшение: средний балл возрос с 21 до 24, что соответствует 11,9% ($p<0,05$). При этом различия между пациентами в андропаузе после лечения не достигли статистической значимости.

Таким образом, обе комбинации, как «иАПФ+АК+АндД», так и «БРА+АК+АндД», фактически в равной степени оказали позитивное влияние на психоэмоциональный статус и когнитивные функции мужчин в андропаузе

8.2 Влияние комбинированной фармакотерапии на психоэмоциональный статус и когнитивные функции женщин в менопаузе.

Исходные данные и результаты влияния двух вариантов терапии на психоэмоциональное состояние женщин в период менопаузы представлены в таблице 8.3.

Выявлено, что изначально в обеих группах пациенток имелись сопоставимые показатели тревожности и депрессивных расстройств: у большинства из них по шкале

HADS преобладала клинически выраженная тревога (79,4% в группе 2А и 74,1% в группе 2Б). Субклинически выраженная тревога фиксировалась значительно реже, в частности у 17,2% пациенток группы 2А и 22,6% группы 2Б. Клинически выраженная депрессия регистрировалась у 58,7% женщин группы 2А и у 61,3% - группы 2Б, а субклинически выраженная депрессия – у 37,9% и 32,2% соответственно. По шкале CES-D у большинства пациенток имела место легкая депрессия: в 79,3% случаев в группе 2А и 77,4% в группе 2Б. Депрессия средней степени тяжести наблюдалась у 20,7% и 22,6% женщин соответственно. Тяжелая депрессия в обеих группах отсутствовала.

Таблица 8.3 – Изменение на фоне КомФТ показателей депрессии и тревоги у женщин в менопаузе

Характеристики	Женщины в менопаузе 2А группа (n=29)		p1	Женщины в менопаузе 2Б группа (n=31)		p2	p3
	До начала терапии	После 24- недельной терапии		До начала терапии	После 24- недельной терапии		
HADS тревога							
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	1 (3,4)	23 (79,4)	<0,001	1 (3,3)	27 (87,0)	<0,001	0,500
Субклинически выраженная тревога, n (%)	5 (17,2)	2(6,8)	0,084	7 (22,6)	3 (9,7)	0,046	1,000
Клинически выраженная тревога, n (%)	23 (79,4)	4 (13,8)	<0,001	23 (74,1)	1 (3,3)	<0,001	0,188
HADS депрессия							
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	1 (3,4)	23 (79,4)	<0,001	2 (6,4)	25 (80,6)	<0,001	1,000
Субклинически выраженная депрессия, n (%)	11 (37,9)	3(10,3)	0,005	10 (32,2)	2 (6,5)	0,005	0,804
Клинически выраженная депрессия, n (%)	17 (58,7)	3 (10,3)	<0,001	19 (61,3)	4 (12,9)	<0,001	1,000
CES-D							
Отсутствие симптомов, n (%)	0	28(96,6)	<0,001	0	29(93,5)	<0,001	1,000
Легкая депрессия, n (%)	23(79,3)	1(3,4)	<0,001	24(77,4)	2(6,5)	<0,001	1,000
Депрессия средней тяжести, n (%)	6(20,7)	0	0,015	7(22,6)	0	0,009	1,000
Депрессия тяжелая, n (%)	0	0	0	0	0	0	0

После 24 недель КомФТ в обеих клинических группах наблюдалась значительная положительная динамика параметров, которая также была сопоставимой и не достигла статистически значимых межгрупповых различий. Установлено, что в группе 2А у 79,4% пациенток полностью регрессировали симптомы тревоги, а субклинически выраженная тревога имела лишь у 6,8%. В альтернативной группе полный регресс тревожной симптоматики наблюдался у 87% пациенток, а клинически выраженная тревога сохранялась только у 9,7% случаев. Обращала на себя внимание небольшая разница по количеству пациенток с клинически выраженной тревогой после лечения, но она не достигла уровня статистической значимости (см. таблицу 8.3).

По шкале HADS депрессия отсутствовала примерно в равном процентном соотношении между группами. Субклинически и клинически выраженная депрессия выявлялась в единичных случаях и с сопоставимой частотой в группах. По шкале CES-D в группе 2А у 96,6% пациенток после лечения не было выявлено симптомов депрессии, а легкая депрессия сохранялась лишь у 3,4%. В группе 2Б отсутствие симптомов депрессии было зафиксировано у 93,5% пациенток, а легкая депрессия отмечалась у 6,5%.

Исходные данные и результаты динамики показателей когнитивных функций у женщин в менопаузе в зависимости от варианта проведенной терапии представлены в таблице 8.4

Таблица 8.4 – Изменение на фоне КомФТ показателей когнитивных функций по шкале МоСа у женщин в менопаузе

Женщины в менопаузе							
Показатель	До начала терапии	После 24-недельной терапии	$\Delta 1\%$	До начала терапии	После 24-недельной терапии	$\Delta 2\%$	$p_{\Delta 1 \Delta 2}$
	2А группа (n=29)			Группа 2Б (n=31)			
МоСа, балл	23(20-25)	27(24-29)	16,0*	24(22-26)	26(25-30)	15,4*	0,222

Выявлено, что на момент начала исследования обе группы были сопоставимы по уровню когнитивного дефицита: средний балл по шкале МоСа составлял 23 у участниц группы 2А и 24 – группы 2Б.

Анализ показал, что на фоне проведения КомФТ у женщин в группе 2А средний балл по шкале МоСа увеличился на 16,0% ($p < 0,05$). В группе 2Б рост показателя составил +15,4% ($p < 0,05$).

Следовательно, оба варианта терапии «иАПФ+АК+АнД» и «БРА+АК+АнД»

оказали фактически сопоставимое положительное влияние на психоэмоциональное состояние и когнитивные функции женщин в менопаузе.

8.3 Сравнительная оценка эффективности влияния двух вариантов комбинированной фармакотерапии на психоэмоциональный статус и когнитивные функции в андропauзальном и менопаузальном периодах

При межгрупповом сравнении распределения и степени выраженности психоэмоциональных расстройств по шкале HADS в зависимости от типа гендерно-возрастной гормональной перестройки до лечения удалось констатировать практически равнозначное количество пациентов в обеих группах с отсутствием тревожных симптомов и субклинически выраженной тревогой, а также доминирование клинически выраженной тревоги, как в андропauзе (57,6% в группе 1А и 56,7% в группе 1Б), так и в менопаузе (79,4% в группе 2А и 74,1% в группе 2Б) (Рисунки 8.1 и 8.2).



Рисунок 8.1 – Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы А с разными уровнями тревоги по шкале HADS в андро- и менопаузальном периодах

Примечание – Здесь и далее: * – $p < 0,05$ при внутригрупповом сравнении пациентов в андропauзе и менопаузе до лечения; # – $p < 0,05$ при внутригрупповом сравнении пациентов в андропauзе и менопаузе после 24 недель КомФТ

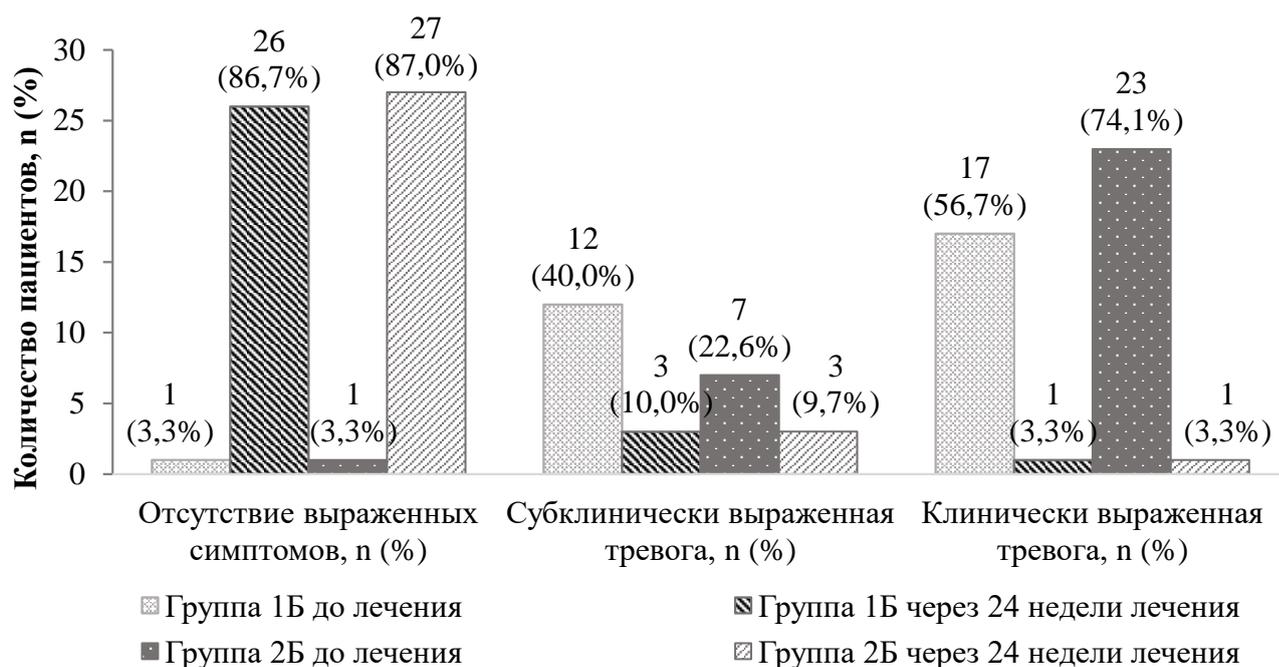


Рисунок 8.2 – Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы Б с разными уровнями тревоги по шкале HADS в андро- и менопаузальном периодах

Следует акцентировать внимание на том, что симптомы клинически выраженной тревоги все же чаще регистрировались у лиц в менопаузальном периоде, хотя и не достигли уровня статистической значимости.

При сопоставлении уровней депрессии по шкале HADS в равной степени и без статистически значимых различий выявлялась субклинически и клинически выраженная депрессия у пациентов обеих групп, независимо от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки (Рисунки 8.3 и 8.4).

Анализ показателей депрессии по шкале CES-D выявил преобладание в структуре симптомов легкой депрессии как в андропauзе (51,6%), так и в менопаузе (79,3%), более выраженное у женщин группы 1 А, у которых оно достигло уровня статистической значимости (Рисунки 8.5 и 8.6).

При внутригрупповом сравнении результатов, отражающих динамику состояния психоэмоционального статуса по шкалам HADS и CES-D, выявлено единственное статистически значимое различие, обусловленное типом гендерно-возрастной гормональной перестройки, а именно: у пациентов в андропauзе при использовании комбинированной схемы терапии, основанной на иАПФ, динамика регресса клинически выраженной тревоги превалировала над таковой у лиц в менопаузе (0% и 13,8% соответственно) ($p < 0,05$) (см. рисунок 8.1).



Рисунок 8.3 – Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы А с разными уровнями депрессии по шкале HADS в андро- и менопаузальном периодах

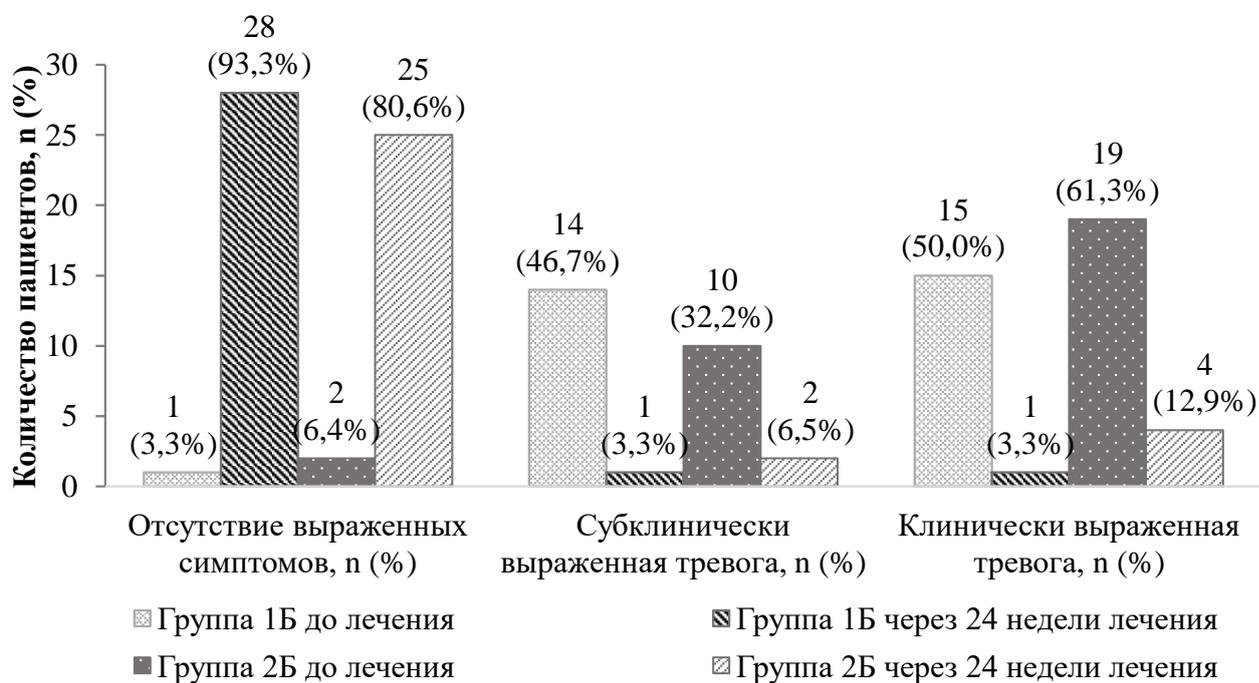


Рисунок 8.4 – Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы Б с разными уровнями депрессии по шкале HADS в андро- и менопаузальном периодах

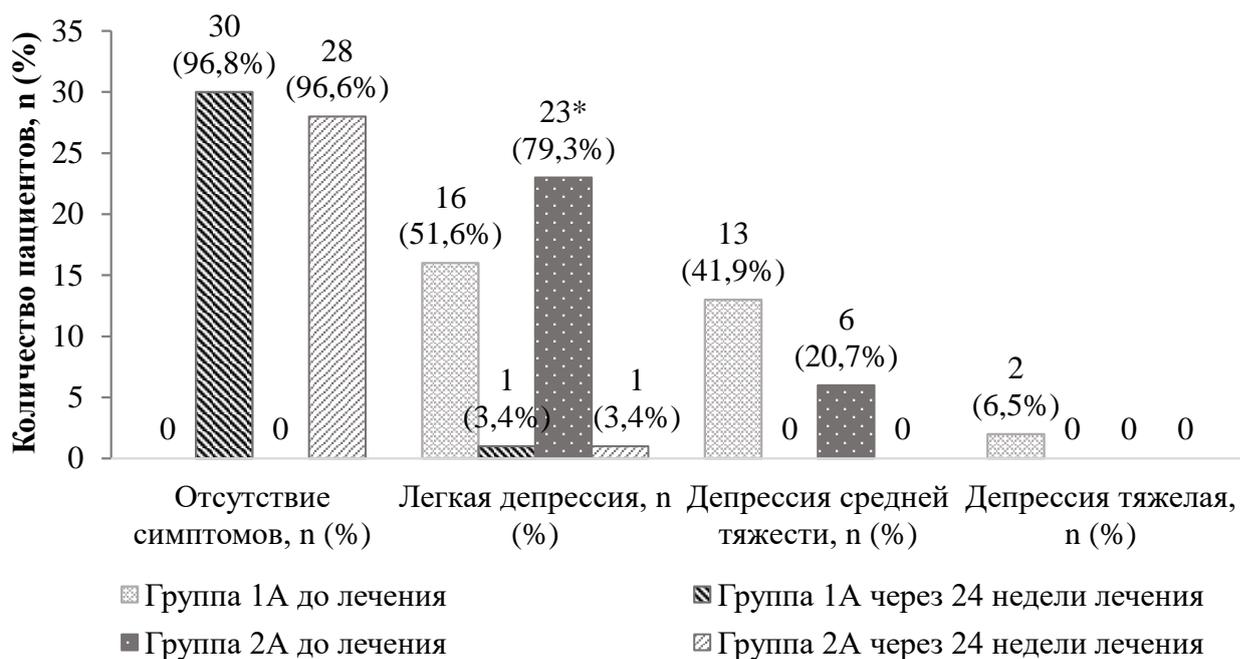


Рисунок 8.5 – Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы А с разными уровнями депрессии по шкале CES-D в андро- и менопаузальном периодах



Рисунок 8.6 – Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы Б с разными уровнями депрессии по шкале CES-D в андро- и менопаузальном периодах

По остальным показателям достигнутая на фоне обеих вариантов КомФТ позитивная динамика была сопоставимой. Важно отметить, по шкале CES-D на момент завершения исследования полностью нивелировалась симптоматика среднетяжелой и тяжелой депрессии как у мужчин в андропаузе, так и у женщин в менопаузе.

Проведенный сравнительный анализ влияния двух вариантов комбинированной

терапии (группы А и Б) на когнитивные функции не выявил значимых различий в зависимости от типа гендерно-возрастной гормональной перестройки у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР (Таблица 8.5).

Таблица 8.5 – Сравнительная эффективность двух типов КомФТ по влиянию на когнитивные функции у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР

Показатель	Группа А, Δ1%		pΔ1%	Группа Б, Δ2%		pΔ2%	pΔ1Δ2
	Мужчины в андропаузе (n=31)	Женщины в менопаузе (n=29)		Мужчины в андропаузе (n=30)	Женщины в менопаузе (n=31)		
MoCa, балл	13,1	16,0	0,192	11,9	15,4	0,085	0,122

Хотя в менопаузе позитивная динамика когнитивных функций была более выраженной в сравнении с таковой в андропаузе, как в группе А (16,0% против 13,1%), так и в группе Б (15,4% против 11,9%), но эта разница не достигла уровня статистической значимости.

Учитывая все вышеизложенное, можно заключить, что у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в период гендерно-возрастной гормональной перестройки в структуре психоэмоциональных нарушений определено преобладание клинически выраженной тревоги как в андропаузе, так и менопаузе, однако с большей степенью выраженности у женщин. Депрессия средней степени тяжести отмечалась у сопоставимого количества пациентов в обеих группах, тогда как легкой степени чаще выявлялась в период менопаузы.

После проведения 24-недельной КомФТ у пациентов как группы А, так и Б, выявлена позитивная динамика в виде уменьшения симптомов депрессии и тревоги, однако статистически значимое превалирование регресса тревожной симптоматики было зафиксировано в андропаузальном периоде в случае использования схемы терапии, основанной на иАПФ.

Кроме того, оба варианта комбинированной с антидепрессантом терапии привели к выраженному и равнозначному улучшению когнитивных функций у мужчин в андропаузе и женщин в менопаузе.

ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Артериальная гипертония – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы в реальной клинической практике. Так, по данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность артериальной гипертонии составляет 44%, информированность о её наличии – 67,5%, эффективность лечения – 41,4% у мужчин и 53,5% у женщин [7,8,58].

С наступлением мено- и андропаузы у пациентов увеличивается вероятность повышения артериального давления. Существует множество причин и механизмов, задействованных в развитии АГ при возрастном дефиците половых гормонов. Одним из таких механизмов является гиперсимпатикотония, возникающая при дефиците эстрогенов, прогестерона у женщин и тестостерона у мужчин, что доказано повышенным уровнем норадреналина в крови [39,40,68,69,142]. В период возрастного андрогенного дефицита, сопровождаемого гиперэстрогенией, активируется симпатическая система, что неизбежно приводит к активации РААС [18]. С другой стороны, у женщин в менопаузе наблюдается гиперандрогения, тоже активирующая РААС [25,26]. Активация РААС способствует патологической трансформации центральной нервной системы, модулируя эмоциональные реакции и тем самым способствуя развитию тревожных и депрессивных симптомов [184,193].

Кроме того, избыточная масса тела или ожирение, которые, как известно, часто имеют место в андро- и менопаузальный периоды и которые были у пациентов в нашем исследовании, могут сопровождаться инсулинорезистентностью, повышением уровня контринсулярных гормонов, в частности катехоламинов [6,18,40,53].

Таким образом, у пациентов в андро- и менопаузе имеется высокий риск развития АГ и ее осложнений, что подтверждается рядом клинических исследований [18,25,39,40].

Важно, что нарушение гормонального статуса у мужчин и женщин сопровождается не только гемодинамическими нарушениями (тахикардия, артериальная гипертония), но и часто сопряжено с изменениями психоэмоционального статуса, в частности с манифестацией тревоги и депрессии [6,25,40,53].

Согласно данным литературы, 15,8-20 % женщин и 8–11% мужчин хотя бы один раз в жизни переносят отчетливый депрессивный эпизод, причиной которого могут служить клинические и социальные факторы [75,113,141]. Однако данные о

распространенности тревожно-депрессивных расстройств в андропаузе, равно как и в менопаузе, довольно противоречивы, а влияние аффективных расстройств на клиническое течение АГ, особенно в сочетании с ТрДР в андро- и менопаузальном периодах, степень выраженности нарушений когнитивных функций у больных данной категории до конца не изучены [101,114,133]. На сегодняшний день в исследованиях показано, что депрессия именно в этот период жизни пациентов ассоциирована с увеличением риска возникновения различных проявлений ишемической болезни сердца на 30-87%, риска фатального и нефатального инсульта — на 29-63% [16,117,18,119,120,138].

Достаточно большое внимание уделяется гендерным особенностям периферической и центральной гемодинамики у пациентов с АГ, в том числе при ее сочетании с ТрДР [11,21,22,23,57,100,101,133,148]. Однако информация о том, каковы их различия по ключевым параметрам с учетом наличия ТрДР в период гендерно-возрастной гормональной перестройки фактически отсутствует. Важно и то, что на сегодняшний день малоизученным остается вопрос: какая комбинация препаратов антигипертензивной группы и психокорректора является наиболее оптимальной в зависимости от варианта возрастного гормонального дисбаланса (андропаузы или менопаузы) при АГ и коморбидными ТрДР.

Все вышеперечисленное, на наш взгляд, требует учета при проведении различной, в том числе комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии, направленной на максимальное обеспечение контроля АГ, кардио- и вазопротекцию, улучшение психоэмоционального статуса и когнитивных функций, чему и было посвящено наше исследование.

В проведенном исследовании участвовали больные АГ обоего пола с и без ТрДР в андро- и менопаузе, которые ранее не лечились, либо не получали адекватную АГТ.

Для оценки соответствующей роли психоэмоциональных расстройств тревожного и депрессивного ряда мы провели сравнительный анализ показателей СМАД и ЭХО-КГ, типов СПАД, жесткости сосудистой стенки, ЦГд у мужчин и женщин с АГ и наличием/отсутствием ТрДР в андро- и менопаузе.

Независимо от гендерной принадлежности показатели СМАД, типы СПАД, жесткость сосудистой стенки статистически значимо различались в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих ТрДР.

В группе пациентов с АГ без ТрДР большая часть показателей СМАД не различалась у пациентов в андро- или в менопаузальном периодах. Нами выявлены различия, обусловленные вариантом гендерно-возрастной гормональной перестройки по параметрам сДАД, дДАД, дИВ САД, дИВ ДАД, дVarСАД, нДАД, нИВ САД и нИВ ДАД, которые были менее выражены у лиц в менопаузе. При анализе показателей артериальной ригидности, вне зависимости от типа гендерно-возрастной гормональной перестройки, сопоставимыми оказались только RWTt и ASI(пр), в то время как по остальным параметрам, включая ЦАД, имелись меньшие патологические изменения у женщин в менопаузе.

Встречаемость патологических типов СПАД (по САД и ДАД) значимо не различалась у лиц без ТрДР в андропаузе и менопаузе и регистрировалась примерно у трети пациентов обеих групп. В данной когорте пациентов чаще всего выявлялся физиологический тип «*dirreg*», однако у мужчин в андропаузе он был зафиксирован реже в сравнении с женщинами в менопаузе.

В группе пациентов с ТрДР исходно выявлены межгрупповые гендер-ассоциированные различия в показателях СМАД, сосудистой жесткости и ЦАД, большинство которых, за исключением дСАД и супДАД, были статистически значимо меньше в менопаузе, чем в андропаузе.

С наступлением андро- и менопаузального периодов, как известно, увеличиваются уровень ангиотензина II и плотность АТ-рецепторов 1 го типа. Однако даже при сопоставимо высоком уровне ангиотензина II степень повышения АД у мужчин больше, чем у женщин [194,195,199]. Можно полагать, что выявленные нами в зависимости от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки особенности показателей СМАД у пациентов с АГ и депрессией, как, впрочем, и у лиц без депрессии, обусловлены указанными изменениями активности РААС.

Анализ показал, что как в андро-, так и в менопаузальном периодах у пациентов с АГ и ТрДР, в отличие от лиц без ТрДР, преобладал (от 55 до 75% случаев) патологический профиль «*non-dirreg*». При этом патологические изменения показателей сосудистой жесткости статистически значимо были более выражены у пациентов в андропаузальный, чем в менопаузальный период.

Независимо от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки, у пациентов с ТрДР по сравнению с больными без ТрДР, выявлены статистически значимо

более выраженные патологические изменения всех параметров СМАД.

Структура типов СПАД различалась в зависимости от наличия ТрДР. Так, физиологический тип «dipper» по САД у мужчин в андропаузе с ТрДР встречался лишь у 24% против 50% без ТрДР, «non-dipper» и «night-peaker» - у 56% и 18% против 41% и 6% соответственно.

Такая же закономерность – преобладание доли лиц с патологическими профилями циркадного ритма АД – имела место и в менопаузальный период при сравнении частоты типов СПАД у пациенток с и без ТрДР. Так, вариант «dipper» по САД у женщин с ТрДР и без ТрДР встречался в 35% и 60% случаев, «non-dipper» - в 55% и 37%, «night-peaker» - в 8% и 3% соответственно, что, как известно, может создавать дополнительные риски прогрессирования патологических изменений сердца и сосудов.

Полученные нами данные частично согласуются с результатами исследования, выполненного у менопаузальных женщин без ТрДР в российской популяции, однако у наших пациенток с ТрДР патологические изменения показателей СМАД были значимо больше [74].

Патологические изменения СПАД, показателей сосудистой жесткости у лиц с АГ в андро- и менопаузе при наличии ТрДР, возможно, вызваны системной гормональной перестройкой, неадекватной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, активирующихся не только при АГ, но и при психоэмоциональных расстройствах. В исследованиях показано, что увеличение жесткости сосудистой стенки, особенно крупных сосудов, обусловлено снижением вазопротективных свойств половых гормонов в условиях их возрастного дефицита [6,25,26,40,97].

Анализ исходных показателей СМАД у мужчин с АГ в андропаузе выявил их значительные патологические изменения по сравнению с мужчинами без ТрДР. Однако мы не встретили в литературе исследований, посвященных анализу СМАД у мужчин с АГ и ТрДР в андропаузе. Наличие ТрДР у мужчин негативно влияло на параметры СМАД и жесткости сосудистой стенки.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют дополнительное патологическое влияние ТрДР на циркадный ритм АД, артериальную ригидность и центральное аортальное давление у мужчин и женщин в период возрастного гормонального дисбаланса.

Согласно дизайну исследования, мужчины с ТрДР были рандомизированы на 2 группы, получавшие комбинированную антигипертензивную терапию, основанную на иАПФ (группа 1А) или БРА (группа 1Б) в сочетании с АК и АнД. Через 24 недели соответствующей терапии подавляющее большинство показателей СМАД претерпели положительные изменения в обеих группах мужчин, независимо от варианта антигипертензивной терапии (иАПФ или БРА). На фоне применения иАПФ позитивная динамика показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД была статистически значимо более выражена у мужчин на терапии иАПФ. Не выявлено различий только в показателях среднесуточного САД, нСАД, нИВ САД, супСАД и среднесуточной ЧСС, а также сСАД(ао).

Улучшение основных показателей СМАД закономерно сопровождалось и нормализацией суточного профиля АД. Проведенный анализ изменения частоты регистрации физиологического и патологических типов СПАД на фоне альтернативных вариантов КомФТ не выявил межгрупповых различий. Тем не менее в обеих группах стал доминировать тип «dipreg» как по САД (у 71,0% пациентов группы 1А и 56,7% 1Б), так и ДАД (у 77,5% пациентов группы 1А и 53,3% 1Б), однако эти различия не достигли уровня статистической значимости. Эффективность обоих блокаторов РААС у мужчин в андропаузе косвенно подтверждает высокую активность этой системы и её вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии, включая АГ, и в определенной степени связанную с андрогенным дефицитом.

В нашей работе у женщин в менопаузе независимо от варианта антигипертензивной терапии (иАПФ или БРА с АК и АнД) через 24 недели лечения имела место статистически значимая положительная динамика всех показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки, центрального давления в аорте, однако более выраженная у пациенток в группе БРА за исключением дСАД, нВарСАД, вупСАД, сЧСС, RWTt, RWv(ао), которые были сопоставимы в обеих группах. Это объясняется тем, что одним из ведущих механизмов развития АГ в менопаузе является чрезмерная активация РААС, и назначение блокаторов РААС является патогенетически целесообразным подходом в лечении таких пациенток. Однако степень позитивных изменений указанных выше показателей была статистически значимо более выражена у лиц, получавших БРА, по сравнению с иАПФ.

В группе женщин, получавших терапию, основанную на иАПФ, к концу

наблюдения удвоилось количество пациенток с физиологическим профилем САД «dipper» (75,9%), вдвое реже зарегистрирован профиль «non-dipper» (у 24,1%), а профили «night-peaker» и «over-dipper» отсутствовали. В группе больных, получавших антигипертензивную терапию, основанную на БРА, статистически значимо увеличилось количество пациенток с профилем САД «dipper» (с 37,9% до 77,4%), снизилось количество женщин с профилем «non-dipper» (с 51,6% до 19,4%) и «night-peaker» (9,7% до 3,2%). Суточный профиль ДАД в обеих женских группах также имел выраженную позитивную динамику. Через 24 недели применения антигипертензивной и психокорректирующей терапии статистически значимых различий между профилями САД и ДАД у пациенток с разными вариантами КомФТ (иАПФ или БРА+АК+АнД) не выявлено.

По данным литературы, пациентки с суточным профилем «dipper» и «over-dipper» не различались по уровню тревоги, а для пациенток с патологическими профилями «non-dipper» и «night-peaker» были характерны высокие уровни тревоги и депрессии [117,120].

Мы провели сравнительный межгрупповой анализ эффективности антигипертензивной терапии через 24 недели наблюдения между пациентами в андропаузе и менопаузе в зависимости от варианта использованной терапии. В обеих группах достигнута достоверная ($p < 0,05$) позитивная динамика базисных параметров СМАД, сосудистой жесткости, ЦАД. Однако при сопоставлении полученных результатов выявлены различия, обусловленные типом гендерно-возрастной гормональной перестройки. Так, в группе, получавшей терапию иАПФ+АК+АнД положительная динамика ($\Delta\%$) показателей СМАД (сСАД, дИВСАД, дИВДАД, дВарСАД, дВарДАД, нСАД, нДАД, супСАД), как и жесткости сосудистой стенки (АIх(пр), сПАД(ао)) была статистически значимо более выражена у лиц в менопаузе. У пациентов, у которых применялась терапия БРА+АК+АнД, более значимая позитивная динамика ($\Delta\%$) всех параметров СМАД (за исключением дСАД, сЧСС), сосудистой жесткости и ЦАД зарегистрирована также у женщин в менопаузальном периоде.

При сопоставлении динамики паттернов суточного профиля у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и ТрДР выявлены статистически значимые различия в группе, получавшей терапию, основанную на БРА. У лиц в менопаузе значимо превалировала положительная динамика частоты регистрации суточного профиля ДАД – «dipper» и регресс - «non-dipper» по сравнению с таковыми в андропаузе: 80,6% и 16,2%

против 53,3% и 46,7% соответственно ($p < 0,05$).

Следует подчеркнуть, что несмотря на различный гормональный фон в андро- или менопаузе активация РААС играет основную роль в повышении АД как у мужчин, так и женщин. Поэтому применение блокаторов РААС является универсальным подходом в лечении АГ у всех пациентов с возрастным дефицитом половых гормонов.

Таким образом, в нашем исследовании выявлены различия в эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ТрДР в зависимости от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки. В андропause более эффективной была комбинированная антигипертензивная терапия, основанная на иАПФ, а в менопаузе – на БРА.

Данные литературы о гендерных различиях назначения и эффективности блокаторов РААС весьма противоречивы [176,197].

Однако в ряде работ показаны гендерные различия в функционировании РААС. Обнаружена высокая активность АПФ у мужчин по сравнению с женщинами [194,199]. У женщин РААС активизируется преимущественно по АПФ - независимому пути, с участием химаза, катепсина G и других, что приводит к синтезу ангиотензина II [197] и, следовательно, к большей эффективности БРА по сравнению с иАПФ. Это может быть одним из объяснений большей эффективности иАПФ у мужчин и БРА у женщин с АГ и ТрДР.

У всех пациентов оценивалось ФСС миокарда ЛЖ исходно и через 24 недели соответствующей комбинированной антигипертензивной терапии.

В группе мужчин до начала терапии выявлена гипертрофия левого желудочка и его диастолическая дисфункция, что характерно для относительно длительно существующей артериальной гипертензии. Через 24 недели соответствующей антигипертензивной терапии в группах мужчин, получавших иАПФ или БРА, отмечена статистически значимая однонаправленная положительная динамика всех показателей ФСС сердца, диастолической функции миокарда. Индекс массы миокарда ЛЖ снизился в группе, получавшей иАПФ, с 144,5 до 131,0 г/м² (-11,7%), а в группе, принимавшей БРА, – с 141,5 до 125,5 г/м² (-10,1%). Фракция выброса исходно в обеих группах была более 55% и продемонстрировала достоверный прирост в каждой группе на 3,5 и 3,3% соответственно. Положительная динамика показателей диастолической функции миокарда (Е/А, Dt, IVRt, КДд(лж) и МС(д)) была статистически значимо более выражена в группе мужчин,

принимавших иАПФ (периндоприл), по сравнению с мужчинами, получавшими БРА (кандесартан). При достижении целевого уровня АД быстрее всего нивелируется диастолическая дисфункция миокарда, в то время как для регресса гипертрофии миокарда требуется более продолжительный период лекарственной терапии.

В группе пациенток в менопаузе с АГ и ТрДР исходные показатели функционального состояния сердца, структуры миокарда, диастолической функции ЛЖ не отличались от таковых в андропаузе. Выявленные изменения ФСС миокарда ЛЖ у женщин были обусловлены прежде всего наличием АГ. В работе К.А. Лебедевой и соавт. [61] при АГ у лиц в менопаузе показатели ремоделирования сосудистой стенки были сопоставимы с исходными параметрами у обследованных нами женщин.

Через 24 недели лекарственной терапии, независимо от использованного блокатора РААС (иАПФ или БРА), так же как и в группе мужчин в андропаузе, наблюдалась положительная динамика всех показателей ФСС миокарда ЛЖ. При этом у пациенток в менопаузальном периоде, принимавших БРА, показатели КДр, E/A, Dt и КД(д) статистически значимо превышали таковые на терапии иАПФ.

При сравнении динамики параметров ФСС миокарда ЛЖ между мужчинами в андропаузе и женщинами в менопаузе на фоне использования двух альтернативных вариантов КомФТ удалось выявить различия, обусловленные типом гендерно-возрастной гормональной перестройки.

Так, в менопаузе у пациенток группы А значительно ($p < 0,05$) улучшилась ФСС миокарда ЛЖ, что проявилось увеличением ФВ(лж) на 5,5%, уменьшением ММ(лж) на 15,2% и ИММ(лж) на 13,5% при сравнении с аналогичными параметрами в андропаузе, которые составили 3,5%, -10,3% и -11,7% соответственно. У пациенток этой группы значимо превалировала редукция диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, что подтверждалось большей позитивной динамикой E/A, Dt, IVRt ($p < 0,05$).

Сравнение результатов терапии в группе Б показало аналогичную позитивную трансформацию, выявленную в группе А, и, кроме того, регресс конечного размера ЛЖ у лиц в менопаузе статистически значимо доминировал как в фазу систолы, так и в фазу диастолы (-5,8% и -5,4%), хотя в андропаузе он составил только -3,8% и -2,9% соответственно. Вместе с тем зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) снижение МС(д) на 22,1% у женщин в сравнении с таковым у мужчин.

Таким образом, у пациентов с АГ и ТрДР наиболее выраженная положительная

динамика параметров СМАД, сосудистой жесткости, ЦАД, показателей ФСС миокарда ЛЖ наблюдалась в андропаузе на фоне применения периндоприла, а в менопаузе – кандесартана, которые использовались в комбинации с АК и АндД.

Согласно дизайну, в начале исследования был проведен анализ и сопоставление полученных данных, в результате которого определено достоверное ($p < 0,05$) преобладание депрессии у пациентов в андропаузе и тревоги - в менопаузе. Затем мы оценивали динамику показателей психоэмоционального статуса (тревога и депрессия) у мужчин и женщин с АГ и ТрДР в зависимости от получаемой антигипертензивной терапии (иАПФ или БРА).

Манифестация ТрДР в период гендерно-возрастной гормональной перестройки может иметь различные предпосылки. У женщин в менопаузе это могут быть культурные и социально-экономические факторы, тогда как в случае возрастного андрогенного дефицита развитию ТрДР способствуют, в том числе, изменения социально-сексуального аспекта жизни, приводя к снижению и продолжительности, и качества жизни пациентов [27,75,80].

Исходно у мужчин в андропаузе по шкалам HADS и CES-D были выявлены различной степени депрессия и тревога. При проведении комплексной терапии, включавшей АндД тразодон, независимо от выбранного блокатора РААС (иАПФ или БРА), у всех пациентов в андропаузе наблюдалась статистически значимая положительная динамика, свидетельствующая об уменьшении тревоги и депрессии. У мужчин, получавших иАПФ или БРА, после лечения отсутствовали выраженные симптомы тревоги в 92,6% и 86,7% случаев, а депрессии – в 87,2% и 93,3% соответственно. По шкале CES-D у лиц обеих групп (на иАПФ или БРА) по окончании исследования тяжелая и средняя степень депрессии не регистрировались.

У женщин в менопаузе исходно, так же как и у мужчин в андропаузе, выявлена разная степень выраженности тревоги и депрессии, которая статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшилась после проведенного лечения вне зависимости от варианта КомФТ. При использовании АндД в сочетании как с иАПФ, так и БРА, по окончании исследования отсутствие выраженных симптомов тревоги отметили 79,4% и 87% женщин соответственно. Клинически выраженная тревога сохранилась только у 13,3% больных на терапии иАПФ и у 3,3%, принимавших БРА. У подавляющего большинства женщин – у 79,4%, получавших иАПФ и у 80,6% -БРА, через 24 недели отсутствовали выраженные

симптомы депрессии, а также не регистрировались случаи депрессии тяжелой и легкой степени (шкала CES-D).

В нашей работе субклиническая, клинически выраженная тревога и депрессия встречались чаще в группе женщин, что согласуется с данными других исследований, в которых выявлены гендерные различия аффективных расстройств: депрессивная симптоматика возникала у 32% мужчин и 43% женщин, проявления тревоги - у 25% и 39% пациентов соответственно [167].

Выполнено исследование когнитивных функций в зависимости от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки. Изначально, до начала терапии, было определено сопоставимое снижение этих параметров в андро- и менопаузальном периодах. После проведения КомФТ выявлена их равнозначная позитивная трансформация, вне зависимости от блокатора РААС (иАПФ или БРА).

Межгрупповой анализ показал, что у мужчин при использовании варианта КомФТ с иАПФ средний балл по шкале MoCa увеличился с 22 до 25 (+13,1%) ($p < 0,05$), с БРА - с 21 до 24, что соответствует 11,9% ($p < 0,05$). При этом различия между пациентами данных групп в андропauзе после лечения не достигли статистической значимости.

У женщин в менопаузе обе группы (2А и 2Б) на старте исследования также были сопоставимы по уровню когнитивного дефицита: средний балл по шкале MoCa составлял 23 и 24 соответственно, тогда как фоне проведения КомФТ при использовании с иАПФ значимо ($p < 0,05$) увеличился на 16,0% и с БРА – на 15,4%, без межгрупповых различий.

Проведенный сравнительный анализ влияния на когнитивные функции у пациентов с АГ и ТрДР в андро- и менопаузальном периодах двух альтернативных вариантов комбинированной терапии не выявил значимых различий в зависимости от типа гендерно-возрастной гормональной перестройки.

Развитие тревожно-депрессивных состояний, когнитивных нарушений в мено- или андропauзе может быть вызвано не только повышением АД, но и нарушением сложных механизмов нейропротекции при возрастном дефиците половых гормонов. Так, по данным отечественных и зарубежных исследований, в зонах головного мозга, отвечающих за когнитивные функции, обнаружено большое количество различных полифункциональных типов эстрогеновых рецепторов, в связи с чем дефицит эстрогенов может приводить к нарушению внимания, памяти и, возможно, к развитию нарушений психоэмоционального состояния [18,167]. Кроме того, достаточный уровень эстрогенов

нивелирует процессы нейроинфламации и индуцированной нейроиммуномодуляции в глиальной ткани, что может в определенной степени обеспечивать нейропротективный эффект половых гормонов. Эстрогенный дефицит уменьшает вазодилатирующий потенциал сосудистой стенки вследствие снижения синтеза оксида азота и простациклина, повышает активность симпатической нервной системы, увеличивает периферическую сосудистую ригидность [6,26,64,185,201].

Эстрогены и андрогены имеют общие метаболические пути и функциональные свойства. Поэтому у мужчин возрастной дефицит половых гормонов приводит также к снижению когнитивных функций и риску появления ТрДР. Андрогены обладают положительным нейропротективным эффектом посредством взаимодействия с инсулиноподобным фактором роста 1-го типа [167]. Возрастной гипогонадизм ассоциирован со значительным повышением активности симпатoadреналовой системы, что проявляется увеличением базального уровня катехоламинов и усилением их секреции в ответ на стрессовые стимулы; развивается выраженная эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся снижением продукции вазодилатирующих факторов, прежде всего оксида азота, и повышением выработки вазоконстрикторных субстанций; инициируется активация системного воспаления с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа; формируется инсулинорезистентность, которая сама по себе является независимым фактором риска развития АГ [68,69,81,134].

В связи с этим современные АД, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, являются важной составляющей патогенетической терапии у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР, так как не только эффективно корректируют психоэмоциональные нарушения, но и могут оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему [141,173,188].

По-видимому, позитивные эффекты применения антидепрессантов при АГ основываются на их способности воздействовать на ключевые звенья развития как психоэмоциональных нарушений, так и гипертензии [19,87,107,128,143]. СИОЗС нормализуют нейротрансмиттерный баланс, уменьшают активность симпатoadреналовой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к снижению как психопатологической симптоматики, так и артериального давления [85,106,173]. Препараты данной группы не только эффективно корректируют психоэмоциональные

нарушения, но и могут оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему [141,173,187,188]. Как показали данные исследований, их позитивное влияние на эндотелиальную функцию способствует восстановлению баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов [107,188]. Использование СИОЗС у пациентов с АГ и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами позволяет, также как и в нашем исследовании, улучшить контроль артериального давления, снизить выраженность депрессивной симптоматики, повысить приверженность к антигипертензивной терапии [19,35,71,79]. Однако является важным выбор конкретного антидепрессанта с учетом его фармакологических особенностей и потенциального взаимодействия с антигипертензивными препаратами.

В нашем исследовании для лечения ТрДР был выбран антидепрессант тразодон - высокоселективный препарат нового поколения, сочетающий свойства СИОЗС и антагониста 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} рецепторов, с хорошим профилем безопасности и высокой степенью селективности воздействия на нейро-медиаторные системы, с отсутствием негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, когнитивную сферу [12,85,173]. В дополнении ко всему, тразодон обладает альфа-адреноблокирующим, легким антигистаминным, а также нормализующим серотонинергическую передачу действием, оказывая потенциальное гипотензивное действие, тем самым выгодно отличаясь от других трициклических антидепрессантов, которые могут повышать АД, а также от некоторых СИОЗС, способных вызывать нестабильность давления, позитивно влияет на эректильную функцию [85,173,187, 188].

Такие свойства препарата позволяют назначать его в старших возрастных группах. Возможно, именно совокупность указанных позитивных свойств препарата позволила в нашем исследовании внести дополнительный вклад в усиление антигипертензивного, кардио-вазопротективного эффектов у пациентов с АГ в андро- и менопаузальный периоды. Причем независимо от выбранного блокатора РААС (иАПФ или БРА) терапия тразодоном (Тритико) в течение 24 недель привела к значительному улучшению психоэмоционального статуса и когнитивных функций у мужчин и женщин с АГ и ТрДР в андро- и менопаузе. При этом не удалось выявить статистически значимых гендерных различий в эффективности терапии антидепрессантом.

Таким образом, результаты выполненного нами исследования говорят о том, что у пациентов с АГ в период гендерно-возрастной гормональной перестройки, особенно при

сочетании с ТрДР, происходит патологическая трансформация основных параметров, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, а именно: СМАД, ЦАД, сосудистой жесткости, функционального резерва и структуры миокарда ЛЖ. Применение комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и ТрДР в андро- и менопаузальном периодах, в состав которой включались блокатор РААС (иАПФ или БРА), АК и АнД (Тразодон), способствует не только достижению и стабилизации ЦУ АД, особенно у лиц в менопаузе, но также и статистически значимому регрессу нарушенных показателей, отражающих гемодинамический статус и являющихся прогностическими маркерами неблагоприятных кардиоваскулярных событий. При этом в наибольшей степени эти позитивные эффекты проявляются у мужчин в андропаузе с АГ и ТрДР при использовании комбинации, основанной на иАПФ в сочетании с АК и АнД, у женщин в менопаузе – на БРА в сочетании с АК и АнД.

Кроме того, оба варианта альтернативной терапии в равной степени способствуют нормализации психоэмоционального состояния и улучшают когнитивные функции пациентов с АГ и ТрДР, вне зависимости от типа гендерно-возрастной гормональной перестройки.

Исходя из вышеперечисленного, можно резюмировать, что у пациентов с АГ и ТрДР в андро- и менопаузальном периодах комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая фармакотерапия патогенетически оправдана и может использоваться в широкой клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование показало значимый позитивный эффект комбинированной фармакотерапии (блокатор РААС+АК+антидепрессант) у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в андро- и менопаузальный периоды. Лечение привело к статистически значимому улучшению характеристик как круглосуточного профиля АД, ригидности артерий, ЦГд, функционального и структурного состояния миокарда ЛЖ, так и психоэмоциональной сферы, включая когнитивные функции.

Вместе с тем установлены различия в антигипертензивной и кардио-вазопротективной эффективности терапии, ассоциированные с вариантом гендерно-возрастной гормональной перестройки: у женщин в менопаузе определенное преимущество имела комбинация на основе БРА, тогда как у мужчин в андропаузе более выраженный эффект отмечался при использовании иАПФ в составе КомФТ.

Установлено, что у пациенток в менопаузе положительная динамика показателей суточного профиля АД, артериальной жесткости и улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ статистически более значима по сравнению с таковыми в андропаузе при терапии «БРА+АК+Анд», что, вероятно, тесно связано с особенностями гормонального фона в менопаузальном периоде. Преимущества назначения в период менопаузы иАПФ в комбинации с АК и Анд по сравнению с группой мужчин в андропаузе проявлялись в более заметном позитивном изменении лишь отдельных параметрах СМАД и ФСС миокарда ЛЖ.

Кроме того, комбинированная терапия оказала выраженное положительное влияние на психоэмоциональный статус и когнитивные функции пациентов независимо от типа гендерно-возрастной гормональной перестройки и варианта комбинации лекарственных препаратов. Уровни тревоги и депрессии значительно снизились у лиц и в андропаузе, и в менопаузе, равно как и улучшились их когнитивные способности. Это указывает на то, что комбинированная терапия, включавшая антидепрессант, не только способствует нормализации гемодинамических параметров, но и может, по-видимому, улучшать качество жизни пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к лечению АГ и коморбидными ТрДР с учетом варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки, а также подчеркивают важность включения антидепрессанта

в состав комбинированной фармакотерапии для достижения максимального антигипертензивного, кардио-вазопротективного и психокорректирующего эффектов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с АГ и коморбидными ТрДР как в андропаузе, так и в менопаузе степень патологической трансформации параметров 24-х часового мониторинга АД, центральной гемодинамики, ригидности артерий, функционального и структурного статуса миокарда ЛЖ превалирует над таковыми у лиц без психоэмоциональных расстройств тревожно-депрессивного ряда.

2. Включение антидепрессанта в состав комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР сопровождается увеличением доли лиц, достигших целевых значений артериального давления, на 25-37,5%, а также повышением кардио-вазопротективной эффективности независимо от применения иАПФ или БРА и варианта гендерно-гормональной перестройки.

3. У мужчин с АГ и коморбидными ТрДР в период андропаузы терапевтическая тактика с использованием «иАПФ+АК+Анд» сопровождается статистически подтвержденным и более выраженным, чем при применении комбинации «БРА+АК+Анд», снижением суточных и ночных значений диастолического АД, дневных уровней САД и ДАД, величины их утреннего подъема и скорости утреннего роста ДАД, уменьшением суточных колебаний САД и ДАД, времени регистрации повышенного уровня ДАД как днём, так и ночью, повышенного уровня САД в дневные часы. Аналогичная позитивная направленность изменений установлена также для показателей ЦГд и морфофункционального статуса миокарда ЛЖ.

4. У женщин с АГ и коморбидными ТрДР в период менопаузы терапия «БРА+АК+Анд» обуславливает более значимое, чем комбинация «иАПФ+АК+Анд», уменьшение среднесуточных и ночных уровней ДАД и САД, временных индексов на протяжении дневного и ночного времени суток, вызывая синхронное торможение скоростных параметров утреннего роста ДАД и САД и регресс величины утреннего подъема ДАД, вариабельности САД и ДАД днём и ДАД ночью, показателей ригидности сосудистой стенки и ЦГд, а также оптимизацию морфофункционального статуса миокарда ЛЖ.

5. Применение варианта комбинированной терапии с «БРА+АК+Анд» у пациенток с АГ и ТрДР в менопаузе обуславливает более явный позитивный эффект в динамике параметров СМАД, уровня ригидности артерий, функциональных характеристик и

структурного состояния миокарда ЛЖ в сравнении с таковой в андропаузе. Комбинация «иАПФ+АК+АндД» в менопаузе приводит к более значимому улучшению лишь единичных показателей, характеризующих антигипертензивный, а также кардио- и вазопротективный эффекты, при сравнении с результатами аналогичной терапии у пациентов во время андропаузы.

6. У пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в андро- и менопаузальном периодах, независимо от варианта гендерно-возрастной гормональной перестройки и используемых комбинаций антигипертензивных препаратов, назначение антидепрессанта сопровождается значимым и равноценным улучшением показателей психоэмоционального состояния и когнитивных функций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У мужчин в фазе андропаузы при сочетании АГ и ТрДР для достижения ЦУ АД и его эффективного круглосуточного контроля, улучшения ЦГд и морфофункционального статуса миокарда ЛЖ предпочтительной может являться комбинация препаратов, включающая ингибитор АПФ, дигидропиридиновый антагонист кальция и антидепрессант (например, периндоприл, амлодипин, тразодон).

2. У женщин в менопаузальном периоде при сочетании АГ и ТрДР оптимальным решением представляется совместное применение блокатора рецепторов ангиотензина II, дигидропиридинового антагониста кальция и антидепрессанта (например, кандесартана, амлодипина и тразодона), способствующее быстрому и значимому снижению показателей офисного артериального давления, нормализации СПАД, ЦГд и регрессу ремоделирования миокарда ЛЖ.

3. Для улучшения психоэмоционального состояния и когнитивных функций у пациентов с АГ и коморбидными ТрДР в период возраст-ассоциированной гормональной перестройки оправдано применение сочетания препаратов антигипертензивного ряда с психокорректором, в частности с тразодоном.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Итоги выполненного исследования указывают на очевидную потребность инициации крупномасштабных научных проектов, в фокусе которых будет не только контроль антигипертензивной эффективности и вазопротективного потенциала, но и определение перспектив улучшения прогноза заболевания при долговременном использовании комбинаций антигипертензивных препаратов и психокорректора у пациентов обоих полов с АГ и коморбидными ТрДР в андро- и менопаузальном периодах.

2. Важным вектором дальнейших исследований представляется изучение как клинической эффективности различных антигипертензивных и психотропных лекарственных препаратов, включая антидепрессанты и/или анксиолитики, так и их непосредственного влияния на дальнейший прогноз заболевания с учетом гендерных особенностей у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и сопутствующими психоэмоциональными нарушениями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АК – антагонист кальция

Анд – антидепрессант

ао – аортальное

АР – артериальная ригидность

БРА – блокаторы ангиотензина II

Вар – вариабельность

вуп – величина утреннего подъема

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАД(ао)– диастолическое артериальное давление в аорте

иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИВ – индекс времени

ИММ(лж) – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДр – конечный диастолический размер

КСр – конечный систолический размер

КДд – конечное диастолическое давление

КомФТ – комбинированная фармакотерапия

КФ – когнитивные функции

ЛЖ – левый желудочек

тМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ММ(лж) – масса миокарда левого желудочка

МС(д) – миокардиальный меридиональный стресс в диастолу

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПАД(ао) – пульсовое артериальное давление в аорте

показатель (д) – значение показателя в дневное время

показатель (н) – значение показателя в ночное время

показатель (с) – среднесуточное значение показателя

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое АД

САД(ао) – систолическое АД в аорте

СЖ – сосудистая жесткость

СИ – суточный индекс

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СМАД – суточное мониторирование АД

СПАД – суточный профиль АД

суп – скорость утреннего подъема

ТрДР – тревожно-депрессивные расстройства

тЗС – толщина задней стенки

тМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ – фракция выброса

ФСС – функционально-структурное состояние

ЦАД – центральное аортальное давление

ЦГд – центральная гемодинамика

ЦУ – целевой уровень

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭХО-КГ – эхокардиография

AIx – индекс аугментации

AIx(пр) – AIx, приведенный к ЧСС 75 уд/мин

AIx(ао) – индекс аугментации в аорте

AIx(ао пр) – индекс аугментации в аорте, приведенный к ЧСС 75 уд/мин

ASI – индекс ригидности артерий

ASI(пр) – параметры ASI, приведенные к САД 100 mm Hg и ЧСС 60 уд/мин

CES-D – Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований)

E/A – отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка

DT – время замедления раннего диастолического наполнения

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)

IVR(t) – время изоволюмического расслабления

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

PWv(ao) – скорость распространения пульсовой волны в аорте

PWv(ao пр) – параметры PWv(ao), приведенные к САД 100 mm Hg и ЧСС 60 уд/мин

RWTt – время распространения отраженной волны

RWTt(пр) – параметры RWTt, приведенные к САД 100 mm Hg и ЧСС 60 уд/мин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия / Л. Г. Амбатьелло // Терапевтический архив. – 2022. – № 94(7). – С. 908-913.
2. Анализ реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Результаты международного клинического регистра по изучению популяции пациентов с выявленным мультифокальным атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии (камма) (наблюдение - 12 месяцев) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2025. — Т. 30, № 3. — С. 7-17.
3. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов (2023) / А. Е. Брагина, О. А. Кисляк, В. И. Подзолков [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – № 1. – С. 5-19.
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218.
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 230-329.
6. Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения / Е. А. Полякова, А. О. Конради, Е. И. Баранова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. - № 29(1). – С. 5729.
7. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространённости, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФЗ / Ю. А. Баланова, О. М. Драпкина, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22(8S). – С. 3785.
8. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ / С. Е. Евстифеева, С. А. Шальнова, Ю. К. Макарова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 252-261.

9. Атеросклероз периферических артерий и сердечная недостаточность: обзор современного состояния проблемы / В. В. Генкель, О. В. Латышева, С. В. Ершов [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2024. – Т. 5, № 4. – С. 15-22.
10. Атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей у пациентов 40-64 лет с различным статусом сердечно-сосудистого риска / В. В. Генкель, А. С. Кузнецова, Е. В. Лебедев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 34-42.
11. Прогностическая значимость гендерных и половых факторов риска в развитии артериальной гипертензии в организованной популяции / О. Ю. Бастриков, Е. А. Григоричева, Е. Р. Исаева // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 573-584.
12. Триттико (тразодон) – уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств / Р. А. Беккер, Ю. В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2018. - № 20 (3–4). – С. 51–62.
13. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии / С. А. Бойцов, Ю. А. Карпов, Н. А. Логунова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 5202.
14. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: вопросы взаимосвязи и подходы к терапии / А. Л. Верткин, Г. Ю. Кнорринг, М. И. Оттинова // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 455-463.
15. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 20(5). – С. 3003.
16. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний / О. М. Драпкина, А. И. Федин, О. А. Дорофеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2022. — Т. 21, № 5. — С. 64-70.
17. Влияние тревожно-депрессивных расстройств на развитие резистентной артериальной гипертензии / Б. А. Волель, М. Канаева, Ю. В. Пчеленок [и др.] // Системные гипертензии. – 2024. – № 21(2). – С. 51-57.

18. Влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у мужчин, что нам известно сегодня? / Я. А. Орлова, З. Ш. Павлова, О. В. Цыганкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 9(229). – С. 5-13.
19. Возможности комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у женщин с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами: клиническое рандомизированное плацебо неконтролируемое исследование / В. В. Скибицкий, Ю. Е. Гинтер, А. В. Фендрикова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – № 28(3). – С. 61-77.
20. Возможности периндоприла в лечении артериальной гипертонии в различных клинических ситуациях / О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук, А. А. Зыкова [и др.] // Лечебное дело. – 2018. – № 1. – С. 46-59.
21. Гендерные особенности клинических проявлений у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью при сочетании с синдромом старческой астении / В. А. Сафроненко, А. И. Чесникова // Терапия. — 2024. — Т. 10, № 1. — С. 40-52.
22. Гендерные особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами и возможности комплексной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии / Ю. Е. Гинтер, А. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 37-44.
23. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с депрессией среди лиц 25–64 лет / И. В. Гагулин, В. В. Гафаров, Е. А. Громова [и др.] // Атеросклероз. – 2023. – № 19(3). – С. 192-194.
24. Особенности структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами / Ю. Е. Гинтер, А. В. Фендрикова, В. В. Скибицкий // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2-2. – С. 94.
25. Гипертензивная болезнь у женщин в пери- и постменопаузе – патофизиологические механизмы и подходы к лечению / Е. И. Баранова, А. А. Кацап, О. С. Колесник [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 5439.

26. Артериальная гипертензия и менопаузальный период / И. В. Голобородова, О. Д. Остроумова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 4. – С. 115-127.
27. Депрессия у женщин в менопаузе: организация междисциплинарного подхода в лечении и перспективы реабилитации / Д. В. Блинов, Е. С. Акарачкова, Д. М. Ампилогова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – № 15(6). – С. 738–754.
28. Особенности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в общей врачебной практике / Э. А. Доценко, М. В. Шолкова // Медицинские новости. – 2020. – № 9(312). – С. 32-38.
29. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике: Методические рекомендации для терапевтов / О. М. Драпкина, В. Н. Шишкова, М. Б. Котова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 10. – С. 97-117.
30. Соматоформные расстройства в кардиологической практике / А.Г. Еремеев// Врач. – 2022. – Т. 33, № 4. – С. 10-18.
31. Женщины и мужчины России / А. М. Иванова, А. С. Моруга, С. Ю. Никитина [и др.] // Статистический сборник. – М., – 2024. – С. 176.
32. Роль стресса и нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: что важно знать интернисту? / В. А. Ионин // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 15-19.
33. Факторы, связанные с эффективностью контроля артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста / В. С. Кавешников, В. Н. Серебрякова, И. А. Трубачева // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 546-556.
34. Кандесартан: выход за пределы сердечно-сосудистого континуума / Ю. А. Карпов, А. В. Мелехов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2019. – № 2. – С. 31-40.
35. Комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая терапия у больных артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами: есть ли преимущества? / В. В. Скибицкий, Ю. Е. Гинтер, А. В. Фендрикова [и др.] // Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 37-42.

36. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертензией. (2024г) / А. В. Аксенова, Ю. В. Жернакова, О. А. Кисляк [и др.] // Системные гипертензии. – 2024. – № 1 (1). – С. 5-13.
37. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по стандартизации измерения клинического (офисного) артериального давления / Ю. В. Жернакова, А. Н. Рогоза, О. А. Кисляк [и др.] // Системные гипертензии. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 5-11.
38. Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертензия: сравнение клинико-демографических характеристик пациентов / А. В. Аксенова, Н. Н. Аксенов, Е. В. Горбунова [и др.] // Системные гипертензии. – 2024. – № 21 (1). – С. 15-20.
39. Менопауза и климактерическое состояние у женщины / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина [и др.] // Клинические рекомендации Минздрава России. – 2021. – С. 55.
40. Менопауза и климактерическое состояние у женщины / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина [и др.] // Клинические рекомендации РФ. – 2024. – С. 93.
41. Маскированная артериальная гипертензия среди представителей профессиональных групп, характеризующихся высокой нервно-эмоциональной напряженностью труда / И. В. Морозкина, Е. А. Праскурничий // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 1. – С. 72-79.
42. Эффективность монотерапии кандесартаном в лечении неосложненной артериальной гипертензии / Ш. Б. Мурадов, Д. У. Нумонов // Science and Education. – 2023. – vol. 4, № 6. – P. 254-264.
43. Периндоприл - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с самой большой доказательной базой // Системные гипертензии. – 2014. – vol. 11, № 4. – P. 75-78.
44. Оптимизация фармакотерапии у больных с артериальной гипертензией и тревожно депрессивными расстройствами / А.С. Дорофеева, А.Ю. Лиханова, В.В. Халахин [и др.] // Современные аспекты медицины и фармации: сборник трудов конференции. - 14 ноября 2023. – Кемерово: Кемеровский государственный медицинский университет. – 2023. – С. 150-157.

45. Особенности лечения пациентов с артериальной гипертензией в Российской клинической практике по результатам акции измерения артериального давления 2025 / О. П. Ротарь, Е. В. Могучая, М. А. Бояринова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 9. – С. 7-20.
46. Особенности параметров сосудистой ригидности, суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивными расстройствами в андро- и менопаузальном периодах / О. В. Тимофеева, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова, А. В. Скибицкий // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28(4). – С. 5353.
47. Оценка ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей / Н. А. Семенцова, А. И. Чесникова, В. Л. Коробка [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. — 2024. — Т. 5, № 1. — С. 38-46.
48. Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии / А. Е. Брагина, И. Д. Медведев, В. И. Подзолков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 6– 17.
49. Приверженность лечению: Российское национальное руководство / А. О. Конради, Н. А. Николаев, А. И. Мартынов [и др.]. // Москва: Издательский Дом "Академия Естествознания" – 2022. – С. 224.
50. Приверженность пациентов и длительность непрерывной терапии различными блокаторами рецепторов ангиотензина II у больных неосложненной артериальной гипертензией в США на основании анализа базы данных Truven Health Analytics MarketScan / Ю. Н. Беленков, М. Г. Глезер, М. В. Кожевникова [и др.] // Кардиология. – 2024. – № 64(9). – С. 39-47.
51. Проблема диагностики и лечения резистентной артериальной гипертензии. Резолюция совета экспертов / А. О. Конради, Е. И. Баранова, А. С. Галявич [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 8. – С. 112-114.
52. Прогностическая значимость степени стеноза сонных артерий и артерий нижних конечностей у пациентов из групп высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений / В. В. Генкель, А. С. Кузнецова, Е. В. Лебедев [и др.] // Кардиология. — 2023. — Т. 63, № 9. — С. 38-44.

53. Проект клинических рекомендаций. Синдром гипогонадизма у мужчин / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т 18, № 4. – С. 496-507.
54. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА / Н. В. Погосова, С. А. Бойцов, Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58(11). – С. 5-16.
55. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 гг. / Е. В. Бочкарева, Е. К. Бутина, И. В. Ким [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 15. – С. 770-779.
56. Роль тревоги в формировании артериальной гипертензии / М. В. Путилина // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 23. – С. 62-68.
57. Гендерные особенности в эффективности, переносимости и приверженности к терапии артериальной гипертензии / С. А. Расова, А. С. Филимонова // Наукосфера. – 2023. – № 6-2. – С. 25-30.
58. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2)" / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Шальнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450-466.
59. Резолюция совета экспертов «Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями / А. Г. Малявин, А. И. Мартынов, М. Е. Стаценко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2024. – № 27(11). – С. 85-93.
60. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023 / М. А. Бояринова, И. Н. Ильянова, О. П. Ротарь [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 29(5). – С. 5931.
61. Ремоделирование сосудистой стенки у женщин в менопаузе и сопутствующими психоземotionalными расстройствами / К. А. Лебедева, И. А. Петров, Т. С. Романова [и др.] // Сердечно-сосудистая хирургия и реабилитация. – 2023. – Т. 15., № 4. – С. 45.

62. Резистентная артериальная гипертензия / А. В. Родионов, И. Г. Юдин, В. В. Фомин // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 28-31.
63. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями / Е. В. Шляхто, И. И. Дедов, В. Н. Серов [и др.] // *Кардиология*. — 2025. — Т. 65, № 11. — С. 24-47.
64. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ Российского Кардиологического Общества, Российского Общества Акушеров-Гинекологов, Российской Ассоциации Эндокринологов, Евразийской Ассоциации Терапевтов, Ассоциации Флебологов России / Е. В. Шляхто, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов [и др.] // *Кардиология*. – 2023. – № 63(10). – С. 9–28.
65. Анализ параметров суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении / В. А. Сафроненко, А. И. Чесникова, А. В. Сафроненко // *Артериальная гипертензия*. — 2025. — Т. 31, № 2. — С. 136-147.
66. Особенности суточного профиля артериального давления и сосудистой ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью при наличии синдрома старческой астении / В. А. Сафроненко, А. И. Чесникова // *Терапия*. – 2025. – Т. 11, № 2(84). – С. 8-16.
67. Особенности центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше с учетом наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении / В. А. Сафроненко, А. И. Чесникова // *Медицинский вестник Юга России*. – 2025. – Т. 16, № 1. – С. 28 – 38.
68. Связь артериальной гипертензии с андрогенным статусом у мужчин молодого и среднего возраста / Я. А. Орлова, Е. Д. Сорокин, З. Ш. Павлова [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2025. — Т. 80, № 3. — С. 190-197.
69. Связь уровня эстрадиола с сердечно-сосудистыми осложнениями у мужчин по данным систематического обзора / Я. А. Орлова, Е. Д. Сорокин, З. Ш. Павлова [и др.]

- др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2024. — Т. 79, № 3. — С. 205-215.
70. Скибицкий, В.В. Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии / В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 505-518.
71. Скибицкий, В.В. Оптимизация лечения неконтролируемой артериальной гипертензии у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами / В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 12. – С. 25-30.
72. Эффективность трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами / В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова, А. В. Скибицкий // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 8. – С. 22-28.
73. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами / В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4(132). – С. 76-82.
74. Особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным генезом климакса / В. В. Скибицкий, Ю. Н. Медведева, Е. Л. Шухардина // Российский кардиологический журнал – 2006. – Т. 62, № 6. – С. 24-28.
75. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии / А. Б. Смулевич // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – С. 4–10.
76. Стратегии совладания со стрессом - новые маркеры в диагностике скрытой артериальной гипертензии у лиц молодого возраста / Ю. А. Герасимова, Р. Г. Тимофеев, Р. А. Фараджов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 3866.
77. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия в Рекомендациях ESH по ведению артериальной гипертензии 2023 года / Т. И. Гасанов, К. В. Глибко, Е. С. Никанорова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – № 13. – С. 52-56.

78. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией: результаты Всероссийского открытого проспективного наблюдательного клинического исследования ТЕАТР / А. Л. Верткин, М. Р. Исаев, Л. В. Ромасенко [и др.] // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 1(43). – С. 47-57.
79. Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у мужчин с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропаузальном периоде / О. В. Тимофеева, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Российский кардиологический журнал. – 2025. – № 30(3). – С. 5972.
80. Тревожная, депрессивная симптоматика и стресс как факторы, повышающие риск неблагоприятных исходов у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: результаты 1,5-годичного наблюдения в многоцентровом исследовании КОМЕТА / А. К. Аушева, С. А. Бойцов, Н. В. Погосова [и др.] // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 12. – С. 3-10.
81. Факторы риска развития эректильной дисфункции: известные и неожиданные факты (обзор литературы) / С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников, А. Ю. Попова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22, № 4. – С. 13-21.
82. Фармакокинетика амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией / С. В. Селезнёв, А. В. Косяков, П. Ю. Мыльников [и др.] // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 27-32.
83. Неконтролируемая и резистентная артериальная гипертензия: распространенность, методы коррекции терапии / В. В. Фомин, И. Г. Юдин // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 31-35.
84. Оценка приверженности к терапии у коморбидных больных. / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, П. Г. Мадонов // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 109-118.
85. Данные открытого в параллельных группах активно-контролируемого постмаркетингового исследования эффективности и безопасности препарата Триттико в сравнении со стандартной терапией пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами / О. С. Чабан, Е. А. Хаустова, В. Г. Безшейко // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 2(56). – С. 53-61.

86. Частота развития неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении / В. А. Сафроненко, А. И. Чесникова // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 3. – С. 39–47.
87. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А. И. Чесникова, М. М. Батюшин, В. П. Терентьев // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 432-440.
88. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта / В. Н. Шишкова, Б. Г. Драницына, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 73-79.
89. 60-летие российского кардиологического общества: достижения и перспективы / Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 9. – С. 7-12.
90. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику / Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 7-8.
91. Заболеваемость населения России, 2023-2024 годы / Е. М. Щербакова // Демоскоп Weekly. – 2025. – № 1073-1074.
92. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации / Ю. А. Баланова, А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 415-423.
93. Эффективность антигипертензивной терапии по результатам программы консанс. Только ли достижение целевого уровня артериального давления? / Ю. М. Лопатин, С. В. Недогода, А. С. Галявич [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 419-431.
94. Эффективность комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной фармакотерапии у больных артериальной гипертензией и с депрессивными расстройствами / Д. В. Ковалев, В. В. Скибицкий, А. Н. Курзанов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 14-19.

95. Эффективность психокоррекционных вмешательств в управлении сердечнососудистым риском / О. Ю. Бастриков, Е. Р. Исаева, Е. А. Григоричева, В. Э. Цейликман // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 235-242.
96. Эффективные методы терапии депрессивных расстройств с нарушениями сна у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Н. И. Распопова, М. Ш. Джамантаева, Н. Н. Логачева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 4. – С. 126-130.
97. Менопаузальный переход — фокус на раннее и эффективное снижение кардиометаболических рисков / С. В. Юренева, Я. А. Орлова // Доктор. Ру. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 40-48.
98. Accuracy of pulse wave velocity predicting cardiovascular and all-cause mortality. A systematic review and meta-analysis / I. Sequi-Dominguez, I. Cavero-Redondo, C. Álvarez-Bueno [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 2080.
99. ACE2 in the renin-angiotensin system / T. Verano-Braga, A.L.V. Martins [et al.] // Clin. Sci. (Lond). 2020. - № 134(23). – P. 3063-3078.
100. Age-and sex-dependent changes of resting amygdalar activity in individuals free of clinical cardiovascular disease / A. Haider, S. Bengs, F. Diggelmann [et al.] // Journal of Nuclear Cardiology. – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 427–432.
101. Age and sex disparities in hypertension control: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / N. Osude, R. Durazo-Arvizu, T. Markossian [et al.] // Am. J. Prev. Cardiol. – 2021. № 8. – P. 100230.
102. Amlodipine in the current management of hypertension / J. G. Wang, B. F. Palmer, K. Vogel Anderson [et al.] // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2023. – № 25(9). – P. 801-807.
103. An integrated approach to understand biological stress system dysregulation across depressive and anxiety disorders / C. H. Vinkers, E. Kuzminskaite, F. Lamers [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 283. – P. 139-146.
104. Angermann, C.E. Depression, anxiety, and cognitive impairment / C. E. Angermann, G. Ertl // Current heart failure reports. – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 398-410.
105. A Narrative Review of the Association Between Depression and Heart Disease Among Women: Prevalence, Mechanisms of Action, and Treatment / D. Rome, A. Sales, R. Leeds [et al.] // Current Atherosclerosis Reports. – 2022. – Vol. 24, № 9. – P. 709-720.

106. Antidepressant drugs effects on blood pressure / A. Calvi, I. Fischetti, I. Verzicco [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – № 8. – P. 704281.
107. Antidepressants and Incident Hypertension in Primary Care Patients / M. Breeden, J. Brieler, J. Salas [et al.] // *J. Am. Board Fam Med*. – 2018. – № 31(1). – P. 22-28.
108. Antidepressant treatment and blood pressure control in patients with comorbid depression and treatment resistant hypertension / M. Breeden, A. Gillis, J. Salas [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2022. – Vol. 153. – P. 110692.
109. Antihypertensive drugs and risk of depression: a nationwide population-based study / L. V. Kessing, H. C. Rytgaard, C.T. Ekstrøm [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, № 4. – P. 1263-1279.
110. Antihypertensive Drug Use and the Risk of Depression: A Systematic Review and Network Metaanalysis / Y. Li, Y. Fan, Y. Sun [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2021. – № 12. – P. 777987.
111. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Events and Mortality in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Comparison of Invasive Measurements and Noninvasive Estimates / B. Hametner, S. Wassertheurer, C.C. Mayer [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – № 77(2). – P. 571-581.
112. Arterial stiffness is associated with depression in middle-aged men-the Maastricht Study / V. Onete, R.M. Henry, S. J. Sep [et al.] // *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. – 2018. – Vol. 43, № 2. – P. 111-119.
113. A systematic review of the bidirectional relationship between depressive symptoms and cardiovascular health / O. Ogunmoroti, O. Osibogun, E.S. Spatz [et al.] // *Preventive Medicine*. – 2022. – Vol. 154. – P. 106891.
114. Association of sex differences in dementia risk factors with sex differences in memory decline in a population-based cohort spanning 20-76 years / K. J. Anstey, R. Peters, M. E. Mortby [et al.] // *Sci. Rep*. – 2021. – № 11(1). – P. 7710.
115. Assessment of psychiatric comorbidities and serotonergic or noradrenergic medication use on blood pressure using 24 hour ambulatory blood pressure monitoring / S. K. Niazi, S. H. Memon, E. R. Lesser [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1599-1607.

116. Association between depression and all-cause and cardiovascular mortality in chinese adults / R. Meng, C. Yu, N. Liu [et al.] // JAMA network open. – 2020. – Vol. 3, № 2. – P. e1921043.
117. Association between depressive symptoms and arterial stiffness: a cross-sectional study in the general Chinese population / L. Peng, S. Bi, X. Liu [et al.] // BMJ open. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. e033408.
118. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases / E. L. Harshfield, L. Pennells, J. E. Schwartz [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 23. – P. 2396-2405.
119. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. / S. Rajan, M. McKee, S. Rangarajan [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2020. – Vol. 77, № 10. – P. 1052–1063.
120. Associations between depressive, anxiety, stress symptoms and elevated blood pressure: Findings from the CHCN-BTH cohort study and a two-sample Mendelian randomization analysis / H. Qi, F.Y. Wen, Y.Y. Xie [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2023 – Vol. 341. – P. 176-184.
121. Aspects of diastolic dysfunction in patients with new and recurrent depression / M. Tudoran, C. Tudoran, T. Ciocarlie [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. e0228449.
122. Bakhle, Y.S. How ACE inhibitors transformed the renin-angiotensin system // Br. J. Pharmacol. – 2020. – № 177(12). – P. 2657-2665.
123. Bergantin, L.B. Depression Rises the Risk of Hypertension Incidence: Discussing the Link through the Ca²⁺/cAMP Signalling // Curr. Hypertens Rev. – 2020. – № 16(1). – P. 73-78.
124. Amlodipine / K. G. Bulsara, P. Patel, M. Cassagnol // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2025. – Jan.
125. Impaired beta-adrenergic vasodilator function in hypertensive patients with symptoms of depression / F. Bushra // Journal of Hypertension. – 2024. – № 42(Suppl 1). – P. e94.
126. Carotid artery stiffness and incident depressive symptoms: the Paris prospective study III / T. T. van Sloten, P. Boutouyrie, M. Tafflet [et al.] // Biological psychiatry. – 2019. – Vol. 85, № 6. – P. 498-505.

127. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: Review and Revision (CESD and CESD-R). The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment: Instruments for adults / Eaton, William W., S. Corey, Ybarra, Michele. - Mahwah, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates. – 2004. – Vol. 3 (3rd ed.). – P. 363–377.
128. Classical risk factors and inflammatory biomarkers: one of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder / T. C. Baghai, G. Varallo-Bedarida, C. Born [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 1740.
129. Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All: A Review / D. Bartz, T. Chitnis, U. B. Kaiser [et al.] // JAMA Intern Med. – 2020. – № 180(4). – P. 574–583.
130. Clinical, laboratory and echocardiographic variables associated with uncontrolled resistant hypertension in women / A. Stevanovic, M. Dwklwva, S. Smiljic [et al.] // Journal of Hypertension. – 2024. – № 42. – Suppl 1. – P. e311-e312.
131. Comorbid hypertension in patients with major depressive disorder—Results from a European multicenter study / G. Fugger, M. Dold, L. Bartova [et al.] // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, № 6. – P. 777-785.
132. Comorbidity of Anxiety and Hypertension: Common Risk Factors and Potential Mechanisms / T. Qiu, Z. Jiang, X. Chen [et al.] // Int. J. Hypertens. – 2023. – P. 9619388.
133. Correction to: Gender differences and determinants of prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among adults in China and Sweden / A. Santosa, Y. Zhang, L. Weinehall [et al.] // BMC Public Health. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1-5.
134. De Simone G. Erectile dysfunction and arterial hypertension: Still looking for a scapegoat / G. de Simone, C. Mancusi // Eur. J. Intern. Med. – 2020. – № 81. – P. 22-23.
135. Effects of candesartan vs lisinopril on neurocognitive function in older adults with executive mild cognitive impairment: a randomized clinical trial / I. Hajjar, M. Okafor, D. McDaniel [et al.] // JAMA Netw Open. – 2020. – № 3. – P. e2012252.
136. Effects of candesartan on cerebral microvascular function in mild cognitive impairment: Results of two clinical trials / B. Henley, M. Okafor, A. Kulshreshtha [et al.] // Int. J. Stroke. – 2023. – № 18(6). – P. 736-744.
137. Effect of ACEI and ARB treatment on nitric oxide-dependent endothelial function / K. Li, C. Zemmrich, P. Bramlage [et al.] // Vasa. – 2021. – № 50(6). – P. 413–422.

138. Epidemiology and prognostic implications of panic disorder and generalized anxiety disorder in patients with coronary artery disease: rationale and design for a longitudinal cohort study / G. Foldes-Busque, C. E. Dionne, S. Turcotte [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1-9.
139. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension 2023. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / M. Brunström, M. Burnier, G. Grassi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2023. – № 41(12). – P. 1874-2071.
140. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F. L. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *European Heart Journal.* – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227-3337.
141. ESC Scientific Document Group. 2025 ESC Clinical Consensus Statement on mental health and cardiovascular disease: developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee / H. Bueno, C. Deaton, M. Farrero [et al.] // *Eur Heart J.* – 2025. – Aug 29. – eha191.
142. Estrogen-mediated mechanisms in hypertension and other cardiovascular diseases / B. Visniauskas, I. Kilanowski-Doroh, B.O. Ogola [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2023. – № 37(8). – P. 609-618.
143. Exploring the Causal Relationships and Mediating Factors Between Mental Disorders and Hypertension: A Multivariable Mendelian Randomization Study / K. Li, C. Yin, H. Yang [et al.] // *Glob Heart.* – 2025. – № 20(1). – P. 94.
144. Association between home blood pressure control status and cardiovascular prognosis in participants with left ventricular hypertrophy: the J-HOP study / T. Fujiwara, K. Kazuomi, H. Satoshi // *Journal of Hypertension.* – 2025. – July 14.
145. Association of markers of microvascular dysfunction with prevalent and incident depressive symptoms: the Maastricht Study / A.E. Geraets, M.J. van Agtmaal, C.D. Stehouwer // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 342-349.

146. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension / B. Zhou, P. Perel, G.A. Mensah [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18, № 11 – P. 785-802.
147. Resistant Hypertension: Novel Insights / L. Guillaume, A. Mathieu, D. Mélanie // *Curr Hypertens Rev.* – 2020. – № 16(1). – P. 61-72.
148. Sex differences in excess and reservoir arterial blood pressures as markers of phenotype / P. Guzik, A. Schneider // *Hypertension*. – 2019. – № 37(11). – P. 2159-2167. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002135.
149. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-a review of validation data and clinical results / C. Herrmann // *Journal of psychosomatic research*. – 1997. – Vol. 42, № 1. – P. 17-41.
150. Hostility, depression and incident cardiac events in the GAZEL cohort / N. Hamieh, P. Meneton, M. Zins [et al.] // *J. Affect Disord.* – 2020. – Vol. 266. – P. 381-386.
151. The Association between Psychological Stress and Primary Hypertension in Productive Communities Aged >40 years in Nainggolan District, Samosir Island: a Case-Control Study / J.I. Hutasoit, E.P.R. Sihombing, I.G. Sijabat // *Journal of Hypertension*. – 2024. – № 42(Suppl 2). – P. e21.
152. Hypertension, socioeconomic status and depressive and anxiety disorders: a cross-sectional study of middle-aged and older Chinese women / X. Wang, D. Gao, X. Wang [et al] // *BMJ Open*. – 2023. - № 13(12). – P. e077598.
153. Impact of sex and depressed mood on the central regulation of cardiac autonomic function / R. G. Garcia, K. Mareckova, L. M. Holsen [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2020. – Vol. 45, № 8. – P. 1280–1288.
154. Important differences between hypertensive middle-aged women and men in cardiovascular autonomic control-a critical appraisal / S. V. Philbois, T. P. Facioli, A. C. Gastaldi [et al.] // *Biol Sex Differ.* – 2021. – № 12(1). – P. 11.
155. Improving translational research in sex-specific effects of comorbidities and risk factors in ischaemic heart disease and cardioprotection: position paper and recommendations of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart / C. Perrino, P. Ferdinandy, H.E. Bøtker [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2021. – № 117(2). – P. 367-385.

156. Is Mindfulness-Based Stress Reduction Effective for People with Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Years of Evidence / C. Conversano, G. Orrù, A. Pozza [et al.] // *Int. J. Environ Res Public. Health.* – 2021. – № 18 (6). – P. 2882.
157. Is there a link between depression, neurochemical asymmetry and cardiovascular function? / A. B. Segarra, I. Prieto, M. Martínez-Cañamero [et al.] // *AIMS neuroscience.* – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 360.
158. Preclinical sex differences in depression and antidepressant response: Implications for clinical research / N. Kokras, C. Dalla // *Journal of neuroscience research.* – 2017. – Vol. 95, № 1-2. – P. 731-736.
159. Long term blood pressure variability and risk of cognitive decline and dementia among older adults / M. E. Ernst, J. Ryan, E.K Chowdhury [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2021. – Vol. 10, № 13. – P. e019613.
160. Longitudinal Changes of Input Impedance, Pulse Wave Velocity, and Wave Reflection in a Middle-Aged Population: The Asklepios Study / D. Campos-Arias, M.L. De Buyzere, J.A. Chirinos [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – № 77(4). – P. 1154-1165.
161. May measurement month 2019: the global blood pressure screening campaign of the International Society of Hypertension. / T. Beaney, A.E. Schutte, G.S. Stergiou [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 333-341.
162. Is the HPA axis as target for depression outdated, or is there a new hope? / A. Menke // *Frontiers in psychiatry.* – 2019. – Vol. 10. – P. 101.
163. The global epidemiology of hypertension / K. T. Mills., A. Stefanescu, J. He // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2020. – Vol. 16, № 4. – P. 223-237.
164. Exploring the evidence implicating the renin-angiotensin system (RAS) in the pathophysiology of mood disorders / S. Mohite, M. Sanches, A.L. Teixeira // *Protein and Peptide Letters.* – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 449-455.
165. The influence of depression in hypertensive elderly patients / A. Munteanu, I. Ispas, I. I. Teodora // *Journal of Hypertension.* – 2023. – № 41(Suppl 3). – P. e86-e87.
166. Noninvasive quantification of aortic wave reflection timing indices in aging: a study combining MRI and applanation tonometry / E. Bollache, I. Bargiotas, Giron, Alaina [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2025. – № 43(10). – P. 1658-1665.
167. Sex Differences in Depression and Anxiety / P. Pavlidi, N. Kokras, C. Dalla // Cham: Springer International Publishing. – 2023. – Vol. 62. – P. 103-132.

168. Psychological health, well-being, and the mind-heart-body connection: a scientific statement from the American Heart Association / G. N. Levine, B. E. Cohen, Y. Commodore-Mensah [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 10. – P. e763-e783.
169. Perindopril inhibits myocardial apoptosis in mice with acute myocardial infarction through TLR4/NF- κ B pathway / X. Z. Wang, X. Z. Yu, B. Nie [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2019. – № 23(15). – P. 6672-6682.
170. Psychosocial work factors and blood pressure among 63 800 employees from The Netherlands in the Lifelines Cohort Study / M.O. Faruque, E. Framke, J.K. Sørensen [et al.] // *Health*. – 2022. – № 76(1). – P. 60-66.
171. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease / T. Dar, A. Radfar, S. Abohashem [et al.] // *Curr. Treat. Options Cardiovasc Med.* – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 1-17.
172. Relationship between pulse wave velocity progression and baseline heart rate and its change over 3.7 years of follow-up in hypertensive patients / S. Fumagalli, I. Garofani, A. Maloberti [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2025. – July 15.
173. Role of trazodone in treatment of depressive disorder: an update / A. Fagiolini, A. González-Pinto, K.W. Miskowiak [et al.] // *Ann. Gen. Psychiatry*. – 2023. – № 22(1). – P. 32.
174. Sex differences in the association between arterial hypertension, blood pressure, and sleep apnea in the general population / F. A. Bauters, K. B. Hertegonne, D. Pevernagie [et al.] // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2021. – № 17(5). – P. 1057-1066.
175. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / A. L. Beale, P. Meyer, T. H. Marwick [et al.] // *Circulation*. – 2018. – № 138(2). – P. 198-205.
176. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses / A. Biffi Rea, T. Iannaccone [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – № 10. – P. e036418.
177. Sex-Related Differences in Left Ventricular Geometry Patterns in Patients With Arterial Hypertension / G. Canciello, R. Piccolo, R. Izzo [et al.] // *JACC Adv.* – 2024. – № 3(10). – P. 101256.
178. Sex differences in the human brain: a roadmap for more careful analysis and interpretation of a biological reality / A.R. DeCasien, E. Guma, S. Liu [et al.] // *Biol. Sex Differ.* – 2022. – № 13(1). – P. 43.

179. Targeting the renin angiotensin system for the treatment of anxiety and depression / S. Chrissobolis, A. Luu, R. Waldschmidt [et al.] // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* – 2020. – Vol. 199. – P. 173063.
180. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *J. of the American Geriatrics Society* – 2005 – Vol. 53, № 4. – P. 695-699.
181. The effect of treatment response on endothelial function and arterial stiffness in depression. A prospective study / N. Kokras, E. Papadopoulou, G. Georgiopoulos [et al.] // *Journal of affective disorders.* – 2019. – Vol. 252. – P. 190-200.
182. The prevalence of depression in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of interview-based studies / J. Walker, K. Burke, M. Wanat [et al.] // *Psychol. Med.* – 2018. – Vol. 48, № 14. – P. 2285 – 2298.
183. The renin-angiotensin system in the central nervous system and its role in blood pressure regulation / P. Nakagawa, J. Gomez, J.L. Grobe, C.D. Sigmund // *Current hypertension reports.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 1-10.
184. The renin–angiotensin system: a possible new target for depression / J. Vian, C. Pereira, V. Chavarria [et al.] // *BMC medicine.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 1-13.
185. Trajectories of Blood Pressure in Midlife Women: Does Menopause Matter? / S. Samargandy, K. A. Matthews, M.M. Brooks [et al.] // *Circ Res.* – 2022. – № 130(3). – P. 312-322.
186. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review / I. Bjelland, A.A. Dahl, T. T. Haug, D. Neckelmann // *J. Psychosom Res.* – 2002. – Vol. 52, № 2. – P. 69–77.
187. Trazodone: A multifunctional antidepressant. evaluation of its properties and real-world use, / A. Cuomo, A. Bianchetti, A. Cagnin [et al.] // *Journal of gerontology and geriatrics.* – 2021. – № 69(2). – P. 120-129.
188. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis / H. A. Fink, R. MacDonald, I.R Rutks [et al.] // *BJU.* – 2003. – № 92(4). – P. 441-6.
189. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999-2000 to 2017-2018 / P. Muntner, S.T. Hardy, L.J. Fine [et al.] // *Jama.* – 2020. – Vol. 324, № 12. – P. 1190-1200.

190. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms / R. H. Salk, J. S. Hyde, L. Y. Abramson // *Psychol Bull.* – 2017. – Vol. 143, № 8. – P. 783.
191. Cardiovascular risk profile of refractory hypertension diagnosed by abpm and hbpm in a cohort of resistant hypertension / T. L. Santos, V. da Silva Margallo // *Journal of Hypertension.* – 2023. – № 41 (Suppl 3). – P. e296.
192. Hypertension, uncontrolled hypertension and resistant hypertension: prevalence, comorbidities and prescribed medications in 228,406 adults resident in urban areas. A population-based / A. Sartorio, R. Simone, G. Rigon // *Journal of Hypertension.* – 2024. – 342 (Suppl 1). – P. e23.
193. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review / M. K. Jha, A. Qamar, M. Vaduganathan [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2019. – Vol. 73, № 14. – P. 1827-1845.
194. Sex differences in arterial hypertension / E. Gerds, I. Sudano, S. Brouwers [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – № 43(46). – P. 4777-4788.
195. Sex Differences of Patients With Systemic Hypertension (From the Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial [SPRINT]) / R. Ochoa-Jimenez, K. Viquez-Beita, C. Daluwatte [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2018. - № 122(6). – 985-993.
196. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome / A. Haider, S. Bengs, J. Luu [et al.]. // *Eur. Heart. J.* – 2020. – Vol. 41, № 13. – P. 1328–1336.
197. Sex differences in arterial hypertension: a scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association of Preventive Cardiology, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy / E. Gerds, I. Sudano, S. Brouwers [et al.] // *European Heart Journal.* – 2024. – Vol. 45, № 1. – P. 5453-5465.
198. Sex differences in heart failure. / C.S. Lam, C. Arnott, A.L. Beale [et.al.] // *European Heart Journal.* – 2019. – Vol. 40, № 47. – P. 3859–3868.
199. Sex-and gender-based pharmacological response to drugs / F. Mauvais-Jarvis, H.K. Berthold, I. Campesi [et al.] // *Pharmacological reviews.* – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 730-762.

200. Sex-dependent association between inflammation, neural stress responses, and impaired myocardial function / M. Fiechter, A. Haider, S. Bengs [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2020. – Vol. 47. – P. 2010-2015.
201. The study on the cardiac and vascular characteristics and their relationships to the cognitive function in perimenopausal women with hypertension / H. Shi, Yu Jing // *Journal of Hypertension*. – 2021. – № 39. – P. e20.
202. The impact of blood pressure variability on cognition: current limitations and new advances / F. Sun // *Journal of Hypertension*. – 2023. – № 41(6). – P. 888-905.
203. Worldwide prevalence of hypertension: a pooled meta-analysis of 1670 studies in 71 countries with 29.5 million participants / H. Salem, D. M. Hasan, A. Eameash [et al.] // *JACC*. – 2018. – Vol. 71, № 11S. – P. A1819-A1819.
204. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatr Scand*. – 1983. – № 67(6). – P. 361-70.
205. Pervasive Neglect of Sex Differences in Biomedical Research / I. Zucker, B. J. Prendergast, A. K. Beery // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2021. – Vol. 14, № 4. – P. a039156.
206. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women / I. Zucker, B. J. Prendergast // *Biology of sex differences*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1-14.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 2.1	Критерии включения в исследование и исключения	34
Рисунок 2.2	Распределение пациентов в андро- и менопаузальном периодах с ТрДР по группам в зависимости от варианта КомФТ	36
Рисунок 2.3	Дизайн исследования	38
Рисунок 2.4	Комплекс методов, использованных при проведении исследования	40
Рисунок 3.1	Варианты циркадного ритма САД у пациентов в андропauзе и менопаузе с и без ТрДР	49
Рисунок 3.2	Варианты циркадного ритма ДАД у пациентов в андропauзе и менопаузе с и без ТрДР	50
Рисунок 4.1	Динамика на фоне КомФТ офисного САД у пациентов группы 1А.	56
Рисунок 4.2	Типы суточного профиля САД у пациентов группы 1А до и после 24 недель КомФТ	58
Рисунок 4.3	Типы суточного профиля ДАД у пациентов группы 1А до и после 24 недель КомФТ	58
Рисунок 4.4	Динамика на фоне КомФТ офисного САД у пациентов группы 1Б	60
Рисунок 4.5	Типы суточного профиля САД у пациентов группы 1Б до и после 24 недель КомФТ	62
Рисунок 4.6	Типы суточного профиля ДАД у пациентов группы 1Б до и после 24 недель КомФТ	62
Рисунок 4.7	Типы суточного профиля САД у мужчин в андропauзе до начала терапии	65
Рисунок 4.8	Типы суточного профиля САД у мужчин в андропauзе после 24 недель КомФТ	65
Рисунок 4.9	Типы суточного профиля ДАД у мужчин в андропauзе до начала терапии	66
Рисунок 4.10	Типы суточного профиля ДАД у мужчин в андропauзе после 24 недель КомФТ	66

Рисунок 5.1	Динамика на фоне КомФТ офисного САД у пациенток группы 2А	69
Рисунок 5.2	Типы суточного профиля САД у пациенток группы 2А до и после 24 недель КомФТ	71
Рисунок 5.3	Типы суточного профиля ДАД у пациенток группы 2А до и после 24 недель КомФТ	71
Рисунок 5.4	Динамика на фоне КомФТ офисного САД у пациенток группы 2Б	73
Рисунок 5.5	Типы суточного профиля САД у пациенток группы 2Б до и после 24 недель КомФТ	75
Рисунок 5.6	Типы суточного профиля ДАД у пациенток группы 2Б до и после 24 недель КомФТ	75
Рисунок 5.7	Типы суточного профиля САД у женщин в менопаузе до начала терапии	78
Рисунок 5.8	Типы суточного профиля САД у женщин в менопаузе после 24 недель КомФТ	79
Рисунок 5.9	Типы суточного профиля ДАД у женщин в менопаузе до начала терапии	79
Рисунок 5.10	Типы суточного профиля ДАД у женщин в менопаузе после 24 недель КомФТ	80
Рисунок 8.1	Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы А с разными уровнями тревоги по шкале HADS в андро- и менопаузальном периодах	101
Рисунок 8.2	Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы Б с разными уровнями тревоги по шкале HADS в андро- и менопаузальном периодах	102
Рисунок 8.3	Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы А с разными уровнями депрессии по шкале HADS в андро- и менопаузальном периодах	103
Рисунок 8.4	Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы Б с разными уровнями депрессии по шкале HADS в андро- и менопаузальном периодах	103

Рисунок 8.5	Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы А с разными уровнями депрессии по шкале CES-D в андро- и менопаузальном периодах.....	104
Рисунок 8.6	Динамика на фоне двух типов КомФТ доли лиц группы Б с разными уровнями депрессии по шкале CES-D в андро- и менопаузальном периодах.....	104
Таблица 2.1	Клиническая характеристика пациентов в андро- и менопаузальном периодах, включенных в исследование (Ме [25; 75]).....	35
Таблица 2.2	Исходные параметры ТрДР и когнитивных функций пациентов в андро- и менопаузальном периодах, включенных в исследование (Ме [25; 75]).....	35
Таблица 2.3	Клиническая характеристика пациентов группы А на момент включения в исследование (Ме [25; 75])	36
Таблица 2.4	Клиническая характеристика пациентов группы Б на момент включения в исследование (Ме [25; 75])	37
Таблица 3.1	Сопоставление параметров 24-часового мониторинга АД у пациентов в андропause и менопаузе с и без ТрДР (Ме [25; 75])...	47
Таблица 3.2	Сопоставление параметров эластических свойств сосудов и ЦГд у пациентов в андропause и менопаузе с и без ТрДР	52
Таблица 3.3	Сопоставление параметров функционально - структурного состояния миокарда левого желудочка у пациентов в андропause и менопаузе с и без ТрДР (Ме [25; 75])	53
Таблица 4.1	Изменение на фоне КомФТ параметров СМАД у пациентов группы 1А (Ме [25; 75])	57
Таблица 4.2	Изменение на фоне КомФТ параметров артериальной ригидности и центрального аортального давления у пациентов группы 1А (Ме [25; 75])	59
Таблица 4.3	Изменение на фоне КомФТ параметров СМАД у пациентов группы 1Б (Ме [25; 75])	61

Таблица 4.4	Изменение на фоне КомФТ параметров артериальной ригидности и ЦАД в группе 1Б (Ме [25; 75]).....	63
Таблица 4.5	Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров СМАД у мужчин в андропаузе с АГ и коморбидными ТрДР	64
Таблица 4.6	Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров артериальной ригидности и ЦГд у мужчин в андропаузе с АГ и коморбидными ТрДР.....	67
Таблица 5.1	Изменение на фоне КомФТ параметров СМАД у пациенток группы 2А (Ме [25; 75])	69
Таблица 5.2	Изменение на фоне КомФТ параметров артериальной ригидности и центрального аортального давления у пациенток группы 2А (Ме [25; 75])	72
Таблица 5.3	Изменение на фоне КомФТ параметров СМАД у пациенток группы 2Б (Ме [25; 75])	74
Таблица 5.4	Изменение на фоне КомФТ параметров артериальной ригидности и центрального аортального давления у пациенток группы 2Б (Ме [25; 75])	76
Таблица 5.5	Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров СМАД у женщин в менопаузе с АГ и коморбидными ТрДР	77
Таблица 5.6	Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров артериальной ригидности и ЦГд у женщин в менопаузе с АГ и коморбидными ТрДР.....	80
Таблица 6.1	Изменение на фоне КомФТ параметров ФСС миокарда ЛЖ у пациентов в группе 1А (Ме [25; 75])	83
Таблица 6.2	Изменение на фоне КомФТ параметров функционально - структурного состояния миокарда ЛЖ у пациентов группы 1Б (Ме [25; 75])	84
Таблица 6.3	Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров функционально-структурного состояния миокарда ЛЖ у мужчин в андропаузе с АГ и коморбидными ТрДР	85

Таблица 6.4	Изменение на фоне КомФТ параметров функционально - структурного состояния ФСС миокарда ЛЖ у женщин в менопаузе группы 2А (Ме [25; 75])	86
Таблица 6.5	Изменение на фоне КомФТ параметров функционально - структурного состояния миокарда ЛЖ у женщин в менопаузе группы 2Б (Ме [25; 75])	87
Таблица 6.6	Изменение на фоне двух типов КомФТ параметров функционально-структурного состояния миокарда ЛЖ у женщин в менопаузе с АГ и коморбидными ТрДР	88
Таблица 7.1	Внутригрупповое сравнение на фоне двух типов КомФТ динамики параметров СМАД у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР	91
Таблица 7.2	Внутригрупповое сравнение на фоне двух типов КомФТ динамики паттернов суточного профиля АД у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР	93
Таблица 7.3	Внутригрупповое сравнение на фоне двух типов КомФТ динамики параметров артериальной ригидности и ЦГд у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР	94
Таблица 7.4	Внутригрупповое сравнение на фоне двух типов КомФТ динамики параметров функционально - структурного состояния миокарда ЛЖ у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР.....	95
Таблица 8.1	Изменение на фоне КомФТ показателей депрессии и тревоги у мужчин в андропаузе	97
Таблица 8.2	Изменение на фоне КомФТ показателей когнитивных функций по шкале МоСа у мужчин в андропаузе	98
Таблица 8.3	Изменение на фоне КомФТ показателей депрессии и тревоги у женщин в менопаузе	99
Таблица 8.4	Изменение на фоне КомФТ показателей когнитивных функций по шкале МоСа у женщин в менопаузе	100

Таблица 8.5	Сравнительная эффективность двух типов КомФТ по влиянию на когнитивные функции у пациентов в андро- и менопаузальном периодах с АГ и коморбидными ТрДР	105
-------------	--	-----

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Акты об использовании предложений



УТВЕРЖДАЮ
Главный врач ГБУЗ «Городская поликлиника
№27 г. Краснодара» МЗ КК

Саатчян П.Н.

«21» марта 2024 г.

АКТ

об использовании предложения

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: повышение эффективности комплексной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно – депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах.

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, в рамках которой разработано предложение: «Эффективность комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно – депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор Виталий Викентьевич Скибицкий

ИСПОЛНИТЕЛИ:

аспирант кафедры госпитальной терапии Тимофеева Оксана Васильевна

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с марта 2024 г

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: для повышения кардио- вазопротективной и психокорректирующей эффективности лечения больных артериальной гипертонией с тревожно-депрессивными расстройствами в андро- и менопаузальном периодах целесообразно использовать комплексную фармакотерапию, включающую ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II с антагонистом кальция и антидепрессантом. Обеспечение индивидуализированного подхода, учитывающего особенности гендерно-возрастной гормональной перестройки, дает возможность уменьшить кардиоваскулярные риски, а также сократить сроки временной нетрудоспособности пациентов.

Зав. терапевтическим
отделением



Д.А. Пешкова

Авторы предложения:

О.В. Тимофеева

«21» марта 2024 г.



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ФБУЗ «ККБСМП» МЗ КК

Босак Н.В.

2023 г.

АКТ

об использовании предложения

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: оптимизация комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно – депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах.

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, в рамках которой разработано предложение: «Эффективность комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и тревожно – депрессивными расстройствами в андропаузальном и менопаузальном периодах».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор Виталий Викентьевич Скибицкий

ИСПОЛНИТЕЛИ:

аспирант кафедры госпитальной терапии Тимофеева Оксана Васильевна

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с февраля 2023 г

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: для оптимизации контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией в андропаузальном и менопаузальном периодах, ассоциированной с тревожно-депрессивными расстройствами, клинически обоснованным является использование комбинированной фармакотерапии, включающей блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II) с антагонистом кальция и антидепрессантом. Реализация персонализированного подхода, учитывающего особенности гендерно-возрастной гормональной перестройки, позволяет снизить кардиоваскулярные риски, а также сократить частоту и длительность госпитализаций.

Зав. кардиологическим
отделением №2,
кандидат медицинских наук

Н.А. Спиропулос

Авторы предложения:

О.В. Тимофеева

«08» февраля 2023 г.