

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64-053.9

Плейотропное влияние хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологическое состояние пожилых пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме

Н. М. Агарков^{1,2}, О. И. Охотников³, С. И. Корнеева³,
Е. О. Москалева², А. А. Москалев², В. И. Коломиец³,
А. М. Маркелова³, Е. А. Маркелова⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет», Курск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу средств медицинского применения», Курск, Россия

Контактная информация:

Агарков Николай Михайлович,
ФГБОУ ВО «Юго-Западный
государственный университет»,
ул. 50 лет Октября, д. 94, Курск,
Россия, 305040.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
29.12.20 и принята к печати 20.04.21.*

Резюме

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) при метаболическом синдроме (МС) в пожилом возрасте способствует формированию когнитивных нарушений и тревожно-депрессивных расстройств. **Цель исследования** — изучить психологическое состояние пожилых пациентов с АГ и МС на фоне хронотерапии фиксированной комбинацией (ФК) амлодипина, лизиноприла и розувастатина. **Материалы и методы.** Проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование у пациентов 60–74 лет с АГ и МС. ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина назначалась в дозе 5/10/10 мг в виде вечернего приема (после 20:00 часов, основная группа, n = 63) или в утреннее время (контрольная группа, n = 58 пациентов). Для оценки когнитивных нарушений применялась шкала Mini-Mental State Examination (MMSE), для оценки тревожно-депрессивных нарушений — опросник Спилбергера–Ханина и шкала Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D). **Результаты.** Показано, что степень выраженности названных отклонений психологического состояния в большей степени снижается через 1 год под воздействием антигипертензивной ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в режиме хронотерапии (вечерний прием), чем при традиционном применении (утренний прием) при эквивалентной дозировке 5/10/10 мг в сутки в обоих случаях. Динамика когнитивных нарушений при хронотерапевтическом подходе у больных 60–74 лет с АГ и МС характеризуется повышением среднего балла по шкале MMSE с исходного $17,8 \pm 0,3$ до $23,5 \pm 0,4$ балла ($p = 0,13$) против $16,9 \pm 0,3$ до $20,4 \pm 0,4$ балла ($p = 0,148$) при утреннем приеме препарата. Ситуативная тревожность снизилась с $40,0 \pm 2,2$ до $30,6 \pm 1,8$ балла ($p = 0,009$)

и с $40,8 \pm 2,5$ до $33,5 \pm 1,9$ балла ($p = 0,011$), личностная тревожность с $48,8 \pm 2,0$ до $26,4 \pm 1,9$ ($p = 0,003$) и с $44,9 \pm 1,9$ до $30,7 \pm 1,7$ ($p = 0,008$) балла при вечернем и утреннем приеме соответственно. Депрессивные нарушения уменьшились незначительно при вечернем приеме в сравнении с традиционной схемой (14,1% против 7,7%, $p = 0,214$), но, несмотря на это, в обеих группах соответствовали расстройствам депрессивного спектра. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности влияния хронотерапевтического, чем традиционного применения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психоэмоциональное состояние пациентов с АГ и МС.

Ключевые слова: психологическое состояние, артериальная гипертензия, метаболический синдром, фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина, пожилой возраст, хронотерапия

Для цитирования: Агарков Н. М., Охотников О. И., Корнеева С. И., Москалева Е. О., Москалев А. А., Коломиец В. И., Маркелова А. М., Маркелова Е. А. Плейотропное влияние хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологическое состояние пожилых пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):536–545. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-536-545

Pleiotropic effect of chronotherapy with a fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on the psychological state in elderly hypertensive patients with metabolic syndrome

N. M. Agarkov^{1,2}, O. I. Okhotnikov³, S. I. Korneeva³, E. O. Moskaleva², A. A. Moskalev², V. I. Kolomiets³, A. M. Markelova³, E. A. Markelova⁴

¹ South-Western State University, Kursk, Russia

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

³ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁴ Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Medical Devices, Kursk, Russia

Corresponding author:

Nikolay M. Agarkov,
South-Western State University,
50 Let Oktyabrya street, 94, Kursk,
305040 Russia.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Received 29 December 2020;
accepted 20 April 2021.

Abstract

Background. Hypertension (HTN) in metabolic syndrome (MS) in the elderly contributes to the formation of cognitive disorders and anxiety-depressive disorders. **Objective.** To study the psychological state of elderly patients with HTN and MS treated by evening versus morning dosing of a fixed combination (FC) of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin. **Design and methods.** In a randomized, double-blind, controlled trial 63 patients aged 60–74 years with HTN and MS received a FC of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin at a dose of 5/10/10 mg in the evening (after 20:00 hours) (study group) And 58 patients aged 60–74 years with HTN and MS took the drug in the morning (control group). Cognitive dysfunction was assessed by Mini-Mental State Examination (MMSE), anxiety and depressive disorders were assessed by State-Trait Anxiety Inventory adapted by Yu. Khanin and scale of the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D). **Results.** In evening dosing group, MMSE result increased from $17,8 \pm 0,3$ to $23,5 \pm 0,4$ points ($p = 0,13$) vs. $16,9 \pm 0,3$ to $20,4 \pm 0,4$ points ($p = 0,148$) in morning dosing. Situational anxiety score decreased from $40,0 \pm 2,2$ to $30,6 \pm 1,8$ points ($p = 0,009$) vs. from $40,8 \pm 2,5$ to $33,5 \pm 1,9$ points ($p = 0,011$), and personal anxiety score from $48,8 \pm 2,0$ to $26,4 \pm 1,9$ points ($p = 0,003$) and from $44,9 \pm 1,9$ to $30,7 \pm 1,7$ points ($p = 0,008$) in evening and morning dosing, respectively. Depressive disorders decreased similarly and slightly in both groups (14,1% versus 7,7% in evening and morning

dosing, respectively, $p = 0,214$). **Conclusions.** The results indicate that chronotherapy is more effective than the traditional use of a FC of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in HTN associated with MS.

Key words: psychological continuum, hypertension, metabolic syndrome, fixed combination, elderly age, chronotherapy

For citation: Agarkov NM, Okhotnikov OI, Korneeva SI, Moskaleva EO, Moskalev AA, Kolomiets VI, Markelova AM, Markelova EA. Pleiotropic effect of chronotherapy with a fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on the psychological state in elderly hypertensive patients with metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):536–545. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-536-545

Введение

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) при метаболическом синдроме (МС) рассматривается исследователями как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и осложнений, особенно у пациентов пожилого возраста [1, 2]. У пациентов с АГ и МС риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает в 2–3 раза, а риск сахарного диабета и смерти от всех причин — в 5 раз по сравнению с больными без МС [3].

АГ в большинстве стран встречается у 50–60% пожилых людей [4], а в нашей стране в названной возрастной когорте достигает 75–80% [1]. Среди населения в связи с повышением возраста увеличивается распространенность МС. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что частота МС увеличивается постепенно по мере старения организма, резко возрастая у лиц старше 50 лет, и достигает максимального значения в 60–69 лет [4]. Тенденция к непрерывному увеличению числа пациентов с МС, наблюдаемая в пожилом и старческом возрасте, позволяет считать МС возраст-ассоциированным заболеванием [1].

АГ при МС среди пожилого населения индустриальных стран встречается в настоящее время от 44,9% в Японии [5] до 50,9% в Испании [6]. АГ при МС у больных пожилого и старческого возраста протекает тяжелее, с более выраженными нарушениями углеводного обмена и поражением системы кровообращения [7]. У пациентов 60–74 лет с АГ в сочетании с МС часто диагностируются тревожно-депрессивные расстройства [8, 9]. АГ при МС оказывает существенное влияние на формирование у пожилых людей когнитивных нарушений, которые, наряду с тревожно-депрессивными расстройствами, редко анализируются на фоне проводимого антигипертензивного лечения. Известно о влиянии лекарственных препаратов с антихолинергической нагрузкой на когнитивные функции у пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ [10]. Однако оценка влияния других групп антигипертензивных препаратов (АГП), в том числе фиксированной комбинации (ФК) амлодипина, лизиноприла и розувастатина при традиционном (утреннем приеме), у пациентов с АГ и МС на психологическое состо-

яние не нашла отражения в научных публикациях. Не сообщается также о динамике психического статуса пожилых пациентов с АГ и МС при использовании вышеуказанной ФК в режиме хронотерапии (вечернем приеме препарата), несмотря на то, что показаны преимущества вечернего приема по сравнению с утренним применением антигипертензивных средств разных фармакологических классов в повышении их эффективности и в улучшении суточного профиля артериального давления (АД) [11, 12].

Цель исследования — изучить плеiotропное влияние хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологическое состояние у пожилых пациентов с АГ и МС.

Материалы и методы

В клинических условиях в городской клинической больнице № 1 города Курска в 2016–2019 годах проведено двойное слепое контролируемое исследование. В основную группу (ОГ) рандомизировано 78 пациентов в возрасте 60–74 лет с АГ и МС, но из-за потери связи с 9 пациентами и исключением 6 пациентов, которым потребовалось изменение лечения, в анализ включено 63 пациента. Пациентам ОГ проведена хронотерапия ФК «Эквимер» (Гедеон Рихтер ОАО, Венгрия), содержащей амлодипин, лизиноприл и розувастатин в дозе 5/10/10 мг в вечернее время (после 20:00). При этом под хронотерапевтическим подходом понималось использование АГП в вечернее время, что соответствует общепринятым требованиям [13–18]. Контрольная группа (КГ) пациентов 60–74 лет с АГ и МС, первоначально включавшая 69 человек из-за выбытия 11 человек, в исследовании представлена 58 пациентами, получавшими ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в утренние часы (традиционная терапия) в той же дозировке 5/10/10 мг. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл.).

При диагностике МС учитывались критерии, изложенные в «Рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома» второго пересмотра [19]. Основным критерием диагностики

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ОБЕИХ ГРУПП ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ (M ± SD)

Показатель	КГ, n = 58	ОГ, n = 63	p-значение
Возраст, годы	70,2 ± 4,5	69,4 ± 4,4	0,398
ИМТ, кг/м ²	31,9 ± 5,1	30,2 ± 3,3	0,412
Мужчины/женщины, абс. ч	28/30	28/35	0,095
Длительность АГ, годы	10,6 ± 3,4	9,8 ± 4,2	0,342
1-я степень АГ, %	22	23	0,556
2-я степень АГ, %	36	40	0,247
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	163,8 ± 9,4	162,8 ± 7,8	0,462
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	98,7 ± 5,2	100,9 ± 4,5	0,249
ЧСС, уд/мин	76,0 ± 6,4	77,6 ± 5,7	0,318
ОТ, см			
Мужчины	107,2 ± 7,1	109,4 ± 6,7	0,286
Женщины	103,4 ± 2,2	112,8 ± 2,4	0,117
ОХС, ммоль/л	6,4 ± 1,5	6,8 ± 1,2	0,204
ТГ, ммоль/л	2,8 ± 0,4	3,0 ± 0,3	0,238

Примечание: КГ — контрольная группа; ОГ — основная группа; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды.

МС являлся центральным (абдоминальным) тип ожирения — окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [19]. Дополнительными критериями МС выступали:

- АГ (АД > 130/85 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов (> 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (> 3,0 ммоль/л);
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования МС [19].

Диагностика АГ основывалась на «Национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» 4-го пересмотра [20].

Критериями исключения выступали: возраст < 45 и > 74 лет; наличие сахарного диабета 2-го типа, АГ 3-й степени; психическое заболевание и недееспособность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественное новообразование; наличие за последние полгода перенесенного острого инфаркта миокарда, аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства, острого нарушения мозгового кровообращения, острого воспалительного процесса; когнитивных нарушений тяжелой степени, синдрома старческой астении.

Изучение когнитивных нарушений проводилось до начала лечения и через 1 год по шкале Mini-Mental-State-Examination (MMSE) [21]. Градация степени выраженности когнитивных дисфункций выполнялась по следующей шкале: 0–10 баллов — тяжелые нарушения, 11–19 баллов — нарушения умеренной степени, 20–23 балла — легкая степень выраженности деменции, 24–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения [21].

Ситуативная и личностная тревожность оценивалась по опроснику Спилбергера–Ханина [22]. Уровень ситуативной и личностной тревожности определялся в зависимости от величины суммы баллов: 20–35 баллов — низкий уровень, 36–50 — средний, 51–60 — повышенный, 61–70 — выраженный, 71–80 баллов — высокий. Наличие депрессивного состояния оценивалось по шкале Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) [23]. По количеству набранных пациентами баллов выделялись: отсутствие депрессии — до 18 баллов, расстройства депрессив-

ного спектра — от 18 до 24 баллов и депрессивное состояние — свыше 24 баллов.

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) после получения письменного согласия пациентов на участие в исследовании.

При обработке полученных данных (программа Statistica 10.0) использовались непараметрические критерии χ^2 и Т-Уайта. Для определения распределения показателей и симметрии применялся критерий Шапиро–Уилка. Значимость различий долей оценивали по критерию Фишера.

Результаты

Когнитивные нарушения по среднеарифметическому баллу шкалы MMSE у больных обеих групп на начальном этапе наблюдения соответствовали умеренной степени выраженности (рис. 1).

Проведенная хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в течение 12 месяцев позволила снизить когнитивный дефицит у включенных в исследование пациентов, независимо от способа применения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина, но более существенно в ОГ. Когнитивные нарушения по шкале MMSE отсутствовали после вечернего приема ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у 12,3% (доверительный интервал (ДИ) 9,4 ÷ 13,9) больных ОГ и 7,5% (ДИ 5,3 ÷ 9,2) больных КГ при традиционном лечении ($p = 0,148$). Однако улучшение когнитивных функций после лечения пожилых пациентов с АГ и МС оказалось выраженным в большей степени в ОГ (32,4% (ДИ 29,1 ÷ 34,8)) ($p = 0,13$) против 20,7% (ДИ 17,0 ÷ 22,5) в КГ.

Хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина сопровождалась снижением ситуативной тревожности у больных обеих групп (рис. 2),

Рисунок 1. Динамика когнитивных нарушений по среднему баллу шкалы MMSE при вечернем приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина (а) и утреннем (б) у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома ($M \pm SD$)

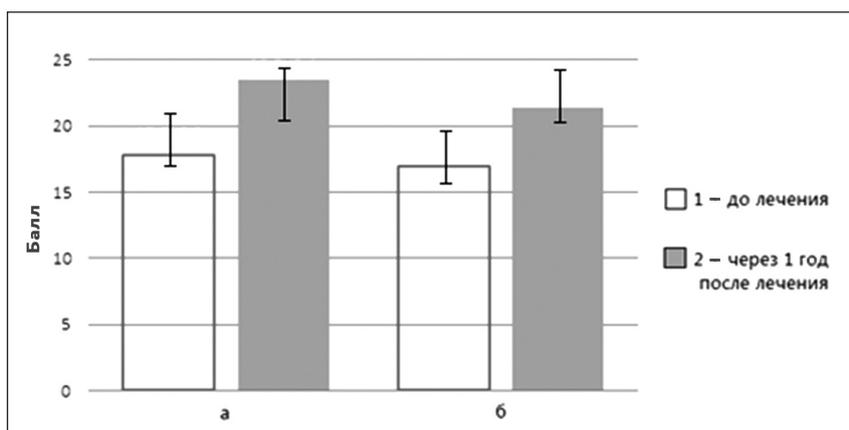


Рисунок 2. Динамика ситуативной тревожности при вечернем приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина (а) и утреннем (б) у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома ($M \pm SD$)

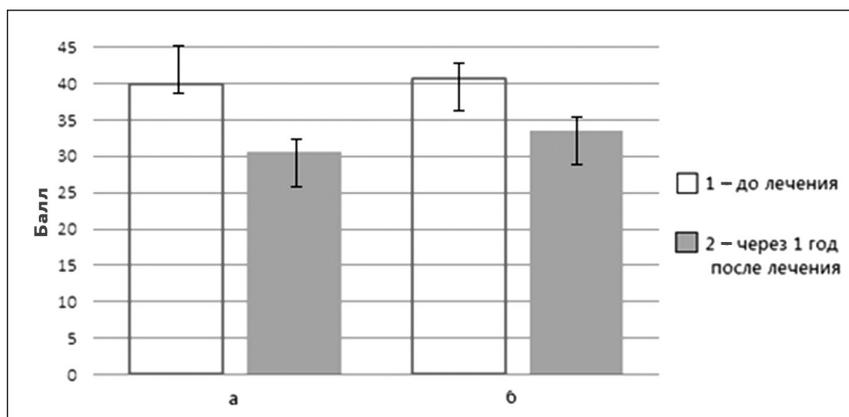


Рисунок 3. Динамика личностной тревожности при вечернем (а) и утреннем (б) приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома ($M \pm SD$)

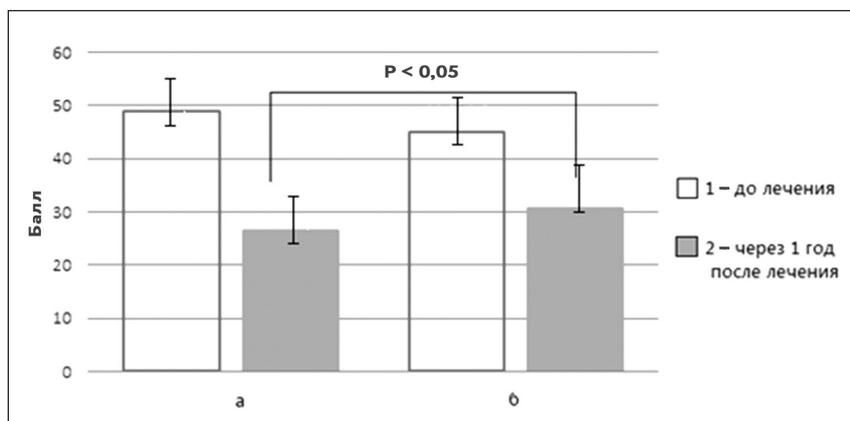
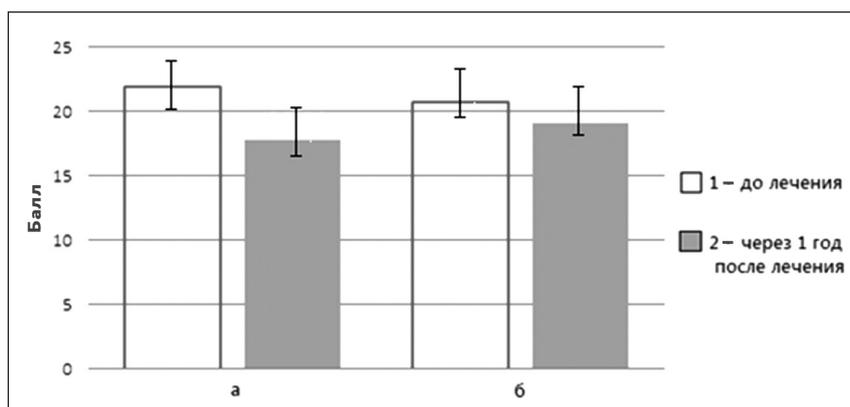


Рисунок 4. Динамика депрессивных нарушений по шкале CES-D при вечернем (а) и утреннем (б) приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома ($M \pm SD$)



и изначально средний ее уровень после лечения сменился на низкий.

О позитивном влиянии хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пожилых больных АГ при МС свидетельствуют также показатели личностной тревожности (рис. 3), ($p < 0,05$) снижение которых отмечено на момент завершения наблюдения.

Кроме того, хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина оказалась более эффективной, что подтверждается снижением среднего балла личностной тревожности после лечения в ОГ ($p < 0,05$).

На фоне хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина существенно снизилась степень депрессивных нарушений по шкале CES-D у больных обеих групп (рис. 4). Однако, независимо от способа применения, лечение не привело к устранению депрессии. Как в начале лечения,

так и на момент завершения наблюдения в обеих группах результаты по шкале CES-D расценивались как соответствующие расстройства депрессивного спектра.

Приверженность к антигипертензивной терапии через 1 год наблюдения у пациентов ОГ составляла 73,1%, а в КГ — 75,9%, то есть не было существенных различий при вечернем и утреннем использовании ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина.

Обсуждение

Хронотерапевтический подход в варианте вечернего приема АГП получает более широкое распространение, основной целью которого является повышение результативности антигипертензивного лечения. Исследования, в которых изучались преимущества хронотерапии АГ, продемонстрировали клинически значимые различия в эффективности

и безопасности АГП в зависимости от времени их приема: утром или вечером [13]. Прием лекарственных препаратов антигипертензивного действия перед сном позволяет снизить АД ночью, что имеет практическое значение, поскольку уменьшает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в результате 5–6-летнего наблюдения за пациентами с вечерним приемом АГП и большим снижением средненочного систолического АД установлено уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 61 % в сравнении с группой утреннего применения препаратов [11]. Вечернее использование АГП у пожилых как с изолированной АГ, так и коморбидной АГ с МС позволило достигнуть более низкого уровня средненочного систолического и диастолического АД и снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в конце исследования в 1,33 раза и 1,22 раза соответственно по величине относительного риска [12].

Хронотерапевтическое применение АГП (в вечернее время) у пациентов при изолированной или сочетанной АГ с МС является патогенетически более целесообразным и обоснованным, поскольку в ночные часы повышается активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и в связи с этим регистрируется недостаточное снижение АД ночью на фоне утреннего приема АГП [12, 15]. Так как уровень АД в ночной период зависит преимущественно от активности вышеназванных систем, АГП наиболее эффективны при приеме перед сном [13], в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, представленные в нашем исследовании ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина лизиноприлом.

Однако о влиянии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на изменение когнитивных функций у пожилых пациентов, равно как и другого возраста, с АГ и МС в научных публикациях не сообщается. При анализе литературы не выявлено также информации о влиянии этой ФК у пациентов с изолированной АГ. Известно лишь о том, что после шести месяцев лечения свободной комбинацией розувастатина с нимодипином у 60 наблюдавшихся пациентов с сердечно-сосудистой патологией и с умеренными когнитивными нарушениями, вызванными поражением мелких сосудов головного мозга, отмечалось улучшение когнитивного статуса, более выраженное, чем у пациентов КГ ($n = 60$), не получавших розувастатин, а принимавших только нимодипин [2]. Авторами сделан вывод о том, что комбинация розувастатина и нимодипина является безопасной и эффективной при лечении когни-

тивных нарушений у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При анализе когнитивных функций у пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ, принимавших антихолинергические лекарственные средства, в отличие от пациентов, не принимавших подобные препараты, выявили более выраженное снижение когнитивных функций по следующим шкалам MMSE: узнаваемых картинок по Бостонскому тесту и по когнитивной субшкале ADAS-cog [10]. Так, средний балл по шкале MMSE составил 21 и 22,5 балла ($p < 0,040$), по Бостонскому тесту — 27 и 30 баллов ($p < 0,014$) и по субшкале ADAS-cog 16,7 и 12,7 балла ($p < 0,030$) у пациентов с эссенциальной АГ, принимавших и не принимавших антихолинергические препараты соответственно. По другим когнитивным шкалам наблюдалась тенденция в сторону когнитивного снижения, но результаты не достигли статистической значимости. При оценке уровня депрессии значимых различий по шкале GDS-15 в сравниваемых группах выявлено не было.

Превосходство хронотерапии АГ у пожилых людей с МС выявлено также по достижению контроля амбулаторного АД при вечернем приеме одного антигипертензивного препарата до 48,5 % и всех препаратов до 57,4 % в сравнении с утренним приемом всех антигипертензивных препаратов до 36 % [12].

Установленное нами более существенное позитивное влияние хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологический статус пациентов пожилого возраста с АГ при МС связано с достижением целевого уровня систолического АД у 82,3 % против 68,9 % при традиционном (утреннем) применении и, следовательно, с улучшением мозгового кровотока, способствующего редукции когнитивных нарушений и сосудистой деменции [24]. Показана корреляция между уровнем систолического АД и выраженностью сосудистой деменции [25].

Более выраженный нейропротективный (церебропротективный) эффект вечернего приема ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в настоящем исследовании связан также с тем, что, как установлено ранее при хронотерапии другими препаратами и, в частности, валсартаном, вследствие улучшения мозгового кровотока, в том числе эпифизарной области, происходят нормализация суточных биоритмов секреции мелатонина и повышение его в ночные часы, приводящее к стимуляции эндотелийзависимой вазодилатации с обеспечением антиоксидантного и противовоспалительного эффектов при вечернем применении, но менее существенных

при утреннем приеме [26]. Повышение же у пациентов с АГ нейровоспаления и оксидативного азота вызывают нейродегенерацию, приводящую к формированию когнитивных нарушений, депрессии и тревоги [24].

Вероятно, плейотропное влияние ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологический статус пожилых пациентов с АГ и МС обусловлено наличием в ее составе амлодипина, относящегося к антагонистам кальция, способным, как установлено Т. Van Middelaar и соавторами (2017) [27], улучшать когнитивные функции у пациентов пожилого возраста.

Заключение

Применение у пожилых пациентов с АГ и МС фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина в режиме хронотерапии и по традиционной схеме улучшает психологический континуум. Однако более существенное снижение когнитивного дефицита, личностной тревожности и депрессивных нарушений отмечается при хронотерапевтическом подходе. На динамику ситуативной тревожности ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в обследованных группах больных АГ на фоне МС оказывает значимое влияние только вечерний прием препарата. Поэтому проведение хронотерапии данной ФК у пациентов 60–74 лет с АГ в сочетании с МС позволит в большей степени сохранить психологический статус и функциональную активность.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Сергеева В. А. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2013;91(6):4–8 [Sergeeva VA. Principles of antihypertensive therapy in metabolic syndrome. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(6):4–8. In Russian].
2. Zhang J, Liu N, Yang Ch. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease. *Panminerva Med*. 2019;61(4):439–443. doi:10.23736/S0031-0808.18.034
3. Toshima T. Risk factors for the metabolic syndrome components of hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia after living donor liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2019;1365(182):30695–30701. doi:10.1016/j.hpb.2019.08.008
4. Сатыбалдиева А. Д. Особенности течения эссенциальной артериальной гипертензии у лиц пожилого и старческого возраста. Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2017;1:22–28. [Satybaldieva AD. Features of the course of essential arterial hypertension in the elderly and senile age. *Bulletin of the Almaty State Institute of Advanced Training of Doctors*. 2017;1:22–28. In Russian].

5. Zhang J, Wang WL. Risk factors of metabolic syndrome after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(6):582–587. doi:10.1016/s1499-3872(15)60037-6

6. Ascaso JF. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular disease in a hypertriglyceridemic population. *Eur J Intern Med*. 2011;22(2):177–181. doi:10.1016/j.ejim.2010.12.011

7. Гаспарян А. Ю. Особенности метаболического синдрома у лиц пожилого и старческого возраста, жителей блокадного Ленинграда. Системные гипертензии. 2008;5:263–269. [Gasparyan AYU. Features of metabolic syndrome in elderly and senile people, residents of besieged Leningrad. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2008;5:263–269. In Russian].

8. Джериева И. С. Ассоциация между депрессией и метаболическим синдромом. Клиническая медицина. 2015;93(1):62–65. [Dzherieva IS. Association between depression and metabolic syndrome. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2015;93(1):62–65. In Russian].

9. Михайловская Н. С. Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с течением ишемической болезни сердца, коморбидной с метаболическим синдромом. Запорожский медицинский журнал. 2015;5:23–27. [Mikhailovskaya NS. Relationship of anxiety and depressive disorders with the course of coronary heart disease, comorbid with metabolic syndrome. *Zaporozhskii Meditsinskii Zhurnal = Zaporozhye Medical Journal*. 2015;5:23–27. In Russian].

10. Остроумова О. Д. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):246–257 [Ostroumova OD. Effect of drugs with anticholinergic activity on the cognitive functions of patients 80 years and older with essential arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):246–257. In Russian].

11. Hermida RC, Ayala DE, Crespo JJ, Mojón A, Chayán L, Fontao MJ et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Chronobiol Int*. 2013;30(1):176–191. doi:10.3109/07420528.2012.701131

12. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moyá A, Ríos MT et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4565–4576. doi:10.1093/eurheartj/ehz754

13. Скибицкий В. В., Киселев А. А., Фендрикова А. В. Эффективность хронофармакотерапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и различной чувствительностью к соли. Кардиология. 2012; 58(8):12–19. doi:10.18087/cardio.2479 [Skibitsky VV, Kiselev AA, Fendrikova AV. Effectiveness of chronopharmacotherapy in salt-sensitive and salt-resistant patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction. *Kardiologiya*. 2012;58(8):12–19. doi:10.18087/cardio.2479. In Russian].

14. Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В. Сравнительный анализ влияния хронофармакотерапии на суточный профиль артериального давления, центральное давление в аорте и ригидность сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт. Российский кардиологический журнал. 2012;23(4): 56–66. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-56-66 [Skibitsky VV, Fendrikova AV, Opolskaya SV. Comparison of influence of various regimens of drug intake on 24 hour blood pressure, central aortic pressure and vascular wall stiffness in systemic hypertension patients with ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;23(4):56–66. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-56-66. In Russian].

15. Селезнев С. В., Якушин С. С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артери-

альной гипертензией: результаты региональной программы «Хронос». Артериальная гипертензия. 2018;24(2):237–245. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245 [Seleznov SV, Yakushin SS. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study “Chronos”. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):237–245. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245. In Russian].

16. Roush GC, Fapohunda J, Kostis JB. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events: a third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Clin Hypertens. 2014;16(8):561–568. doi:10.1111/jch.12354

17. Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin-angiotensin system in the kidney. Hypertens Res. 2017;40(5):413–422. doi:10.1038/hr.2016.166

18. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. Sleep Med Rev. 2017;33:4–16. doi:10.1016/j.smrv.2016.02.003

19. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Практическая медицина. 2010;44(5):81–101. [Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine. 2010;44(5):81–101. In Russian].

20. Национальные рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [National recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of arterial hypertension (4th revision). Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].

21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189–198. doi:10.1016/0022-3956(75) 90026-6

22. Ханин Ю. Л. Исследование тревоги в спорте. Вопросы психологии. 1978;6:92–99. [Khanin YuL. Research on anxiety in sports. Voprosy Psikhologii = Issues of Psychology. 1978;6:92–99. In Russian].

23. Андрущенко А. В., Дробижев М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общемединцинской практике. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2003;103(5):11–18. [Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolsky AV. Comparative evaluation of the CES-D, BDI and HADS(D) scale in the diagnosis of depression in General medical practice. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova. 2003;103(5):11–18. In Russian].

24. Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):496–507. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507 [Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss NG. Hypertension and cognitive disorders: causes and underlying mechanisms. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):496–507. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507. In Russian].

25. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. Cerebrovasc Dis. 2016;42(3–4):255–262.

26. Недогода С. В., Смирнова В. О., Барыкина И. Н. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159. [Nedogoda SV, Smirnova VO,

Barykina IN, Salasyuk AS, Khripaeva VY, Palashkin RV, Popova EA. Effects of melatonin on blood pressure, endothelial function and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159. In Russian].

27. Middelaar T, Vught LA, Charante EP, Eurelings LSM, Ligthart SA, van Dalen JW et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. J Hypertens. 2017;35(10):2095–2101.

Информация об авторах

Агарков Николай Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-4821-3692, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

Охотников Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-7528-2968, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Корнеева Снежана Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0003-1793-4822, e-mail: mitikhina2@mail.ru;

Москалева Елена Олеговна — студент ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-8664-1225, e-mail: news@bsu.edu.ru;

Москалев Александр Александрович — студент ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0003-1405-685X, e-mail: news@bsu.edu.ru;

Коломиец Всеволод Игоревич — ординатор «Курский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0003-1372-7519, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Маркелова Александра Михайловна — сотрудник фармацевтического факультета ФГБОУ «Курский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0003-4739-1806, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Маркелова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, сотрудник ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу средств медицинского применения», ORCID: 0000-0002-1014-9437.

Author information

Nikolay M. Agarkov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, Senior Researcher, Laboratory “Problems of Aging”, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-4821-3692, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

Oleg I. Okhotnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0002-7528-2968, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Snezhana I. Korneeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1793-4822, e-mail: mitikhina2@mail.ru;

Elena O. Moskaleva, Student, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-8664-1225, e-mail: news@bsu.edu.ru;

Alexander A. Moskalev, Student, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0003-1405-685X, e-mail: news@bsu.edu.ru;

Vsevolod I. Kolomiets, MD, Resident, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1372-7519, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Alexandra M. Markelova, Employee, Faculty of Pharmacy, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0003-4739-1806, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Elena A. Markelova, MD, PhD, Employee, Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Medical Devices, ORCID: 0000-0002-1014-9437.