

Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у мужчин с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропузальном периоде

Тимофеева О. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В.

Цель. Оценить эффективность двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с психофармакотерапией у мужчин с артериальной гипертонией (АГ) и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) в период андропauзы.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 67 мужчин с неконтролируемой АГ и ТДР в андропузальном периоде, из них 35 с медианой возраста 57 [56; 63] лет принимали комбинацию "ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) периндоприл + антагонист кальция (АК) амлодипин + антидепрессант (Анд) (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) тразодон", 32 пациента с медианой возраста 58,5 [57; 61] лет получали "блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) кандесартан + амлодипин + тразодон". Всем обследованным было выполнено на этапе включения и через 6 мес. терапии суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и оценены наиболее прогностически значимые параметры сосудистой ригидности и центрального аортального давления (ЦАД) с использованием аппаратного комплекса BPLabVasotens (ООО "Петр Телегин", Россия).

Результаты. Установлена высокая антигипертензивная и вазопротективная эффективность обоих вариантов комбинированной фармакотерапии у мужчин с АГ и ТДР в андропauзе. Однако на фоне применения комбинации иАПФ + АК + Анд имели место более выраженные позитивные изменения параметров суточного профиля АД, артериальной ригидности и ЦАД по сравнению с таковыми у пациентов, получавшими БРА + АК + Анд.

Заключение. При сравнении антигипертензивной и вазопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии у мужчин с АГ и ТДР в андропузальном периоде выявлены определенные преимущества комбинации иАПФ + АК + Анд, которые проявлялись в более выраженном улучшении параметров СМАД, уменьшении артериальной жесткости и ЦАД, чем у пациентов, получавшими БРА + АК + Анд.

Ключевые слова: сосудистая ригидность, андропauза, тревожно-депрессивные расстройства, антигипертензивная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Тимофеева О. В.* — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-1094-2301, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4855-418X, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4323-0813.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oktimo@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СР — сосудистая ригидность, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства, ЦАД — центральное аортальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, RWTT — время распространения отраженной волны, PWV — скорость распространения пульсовой волны.

Рукопись получена 29.05.2024

Рецензия получена 23.06.2024

Принята к публикации 16.12.2024



Для цитирования: Тимофеева О. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В. Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у мужчин с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропузальном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):5972. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5972. EDN TAHNSY 

Comparative effectiveness of combined antihypertensive and psychocorrective therapy in hypertensive men with anxiety and depressive disorders in the andropause period

Timofeeva O. V., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V.

Aim. To evaluate the effectiveness of two variants of combined antihypertensive therapy in combination with psychopharmacotherapy in hypertensive (HTN) men with anxiety and depressive disorders (ADD) in the andropause period.

Material and methods. The study involved 67 men with uncontrolled HTN and ADD in the andropause period, of whom 35 with a median age of 57 [56; 63] years took a combination of "angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril + calcium channel blocker (CCB) amlodipine + antidepressant (selective serotonin reuptake inhibitor) trazodone", and 32 patients with a median age of 58,5 [57; 61] years received "angiotensin II receptor blocker (ARB) candesartan + amlodipine + trazodone". All subjects underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) at inclusion and after 6 months of therapy, and the most significant prognostic parameters of vascular stiffness and central aortic pressure (CAP) were assessed using the BPLabVasotens hardware complex (ООО Petr Telegin, Russia).

Results. High antihypertensive and vasoprotective efficacy of both variants of combined pharmacotherapy in men with HTN and ADD in andropause was established. However, with the use of the combination of ACE inhibitor + CCB +

antidepressant, more pronounced improvement of 24-hour BP profile, arterial stiffness and CAP were observed compared to patients receiving ARBs + CCB + antidepressant.

Conclusion. When comparing the antihypertensive and vasoprotective efficacy of two variants of combined pharmacotherapy in men with HTN and ADD in the andropause period, certain advantages of the combination of ACE inhibitors + CCB + antidepressant were revealed. This was manifested in a more pronounced improvement in ABPM parameters, a decrease in arterial stiffness and CAP, than in patients receiving ARB + CCB + antidepressant.

Keywords: vascular stiffness, andropause, anxiety and depressive disorders, antihypertensive therapy.

Relationships and Activities: none.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Timofeeva O. V.* ORCID: 0000-0003-1094-2301, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X, Fendrikova A. V. ORCID: 0000-0002-4323-0813.

*Corresponding author: oktimo@mail.ru

Received: 29.05.2024 Revision Received: 23.06.2024 Accepted: 16.12.2024

For citation: Timofeeva O. V., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V. Comparative effectiveness of combined antihypertensive and psychocorrective therapy in hypertensive men with anxiety and depressive disorders in the andropause period. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):5972. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5972. EDN TAHNSY

Ключевые моменты

- Показана позитивная динамика параметров суточного мониторирования артериального давления на фоне применения двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с психокорригирующей терапией у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) в период андропauзы.
- Определены более выраженные позитивные изменения ключевых показателей суточного профиля артериального давления, артериальной ригидности, центрального артериального давления у мужчин с АГ и ТДР в период андропauзы на фоне применения комбинации ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант по сравнению с альтернативным вариантом комбинированной терапии: блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция + антидепрессант.

Проблема эффективного контроля артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) остается одной из самых актуальных, несмотря на известные успехи в этой области. Одним из возможных путей повышения эффективности антигипертензивной терапии является учет индивидуальных особенностей пациентов, в т.ч. наличия коморбидной патологии и гендерных особенностей формирования АГ. Так, в последние десятилетия неуклонно растет распространенность психоэмоциональных расстройств, в частности, тревоги и депрессии у больных кардиологического профиля [1]. Как показывает клиническая практика и научные исследования, повышение АД и тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) не только тесно связаны, но и взаимно отягощают друг друга [2-4].

Вместе с тем данные о влиянии ТДР на течение кардиоваскулярной патологии в зависимости от пола немногочисленны и достаточно противоречивы. Несмотря на большую частоту регистрации депрессии у женщин, в мужской популяции при наличии ТДР чаще имеют место соматические симптомы, сердечно-сосудистые заболевания, в частности, АГ [5].

Key messages

- The improvement of 24-hour blood pressure monitoring characteristics is shown with the use of two variants of combined antihypertensive therapy in combination with psychocorrective therapy in hypertensive (HTN) men with anxiety and depressive disorders (ADD) in the andropause period.
- More pronounced improvement of key 24-hour blood pressure parameters, arterial stiffness, central aortic pressure in men with HTN and ADD during andropause were determined with the use of a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor + calcium channel blocker + antidepressant compared to an alternative combination therapy with angiotensin II receptor blocker + calcium channel blocker + antidepressant.

Кроме того, можно полагать, что на тяжесть течения как АГ, так и психоэмоциональных нарушений у мужчин оказывает влияние гормональный дисбаланс, развивающийся в период андропauзы. Известно, что именно в этот период происходит избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), существенно увеличивается плотность ангиотензиновых рецепторов 1 типа, особенно при сочетании АГ с ТДР в мужской популяции [6]. В работе Павловой Т. В. и др. тяжесть депрессивных расстройств у мужчин нарастала с возрастом и увеличением периода андропauзы [7]. В свою очередь, андрогенный дефицит в совокупности с гиперактивацией РААС способствует не только прогрессированию АГ, но и значимым изменениям органов-мишеней, а также ремоделированию сосудистой стенки, которое выражается, прежде всего, в увеличении артериальной ригидности [8].

Тем не менее особенности изменений суточного профиля АД, параметров сосудистой ригидности (СР) и центрального аортального давления (ЦАД) у мужчин с АГ и ТДР в период андропauзы, а также влияние на эти показатели основных групп антигипертензивных препаратов и антидепрессантов практически не исследованы.

В связи с этим целью работы явилась оценка эффективности двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с психо-

фармакотерапией у мужчин с АГ и ТДР в период андропаузы.

Материал и методы

Исследование было проспективным открытым рандомизированным в параллельных группах и включало 67 пациентов мужского пола в андропаузальном периоде с АГ и ТДР, у которых предшествующая антигипертензивная терапия была недостаточно эффективной или не проводилась. 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) [9].

Исследование соответствовало стандартам клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России № 102 от 01.10.2021. Все включенные в наблюдение пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возрастной интервал 45–65 лет; верифицированная андропауза; сочетание неконтролируемой АГ с ТДР.

Критерии исключения: острые коронарные события в анамнезе, коронарная реваскуляризация; предшествующие нарушения мозгового кровообращения, в т.ч. транзиторные ишемические атаки; любые формы периферического тромбоза; симптоматические артериальные гипертензии; частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 уд./мин, любые нарушения ритма, проводимости сердца, которые нуждались в назначении антиаритмических препаратов; врожденные и приобретенные пороки сердца; ранее перенесенные воспалительные заболевания эндо-, мио- и перикарда; кардиомиопатии любого генеза; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (NYHA); сахарный диабет; наличие тяжелой сопутствующей соматической и психиатрической патологии.

Диагноз АГ выставлялся в соответствии с действующими клиническими рекомендациями при уровне офисного АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. [10].

Диагноз андропаузы (возрастного гипогонадизма или андрогенного дефицита) верифицировался совместно с врачом урологом-андрологом 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) [11].

При включении в исследование и через 6 мес. терапии пациенты тестировались по шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), самоопроснику по депрессии (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D), Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) для оценки наличия и тяжести когнитивных нарушений. Все пациенты консультированы психоневрологом для подтверждения наличия и тяжести ТДР.

Включенные в исследование мужчины рандомизированы методом "конвертов" на 2 группы: 1 группа — 35 пациентов, получавших комбинированную терапию, включавшую ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) периндоприл 5–10 мг/сут. + антагонист кальция (АК) амлодипин 5–10 мг/сут. + селективный ингибитор обратного захвата серотонина тразодон 100 мг/сут., и 2 группа — 32 пациента, принимавших блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) кандесартан 8–16 мг/сут. + амлодипин 5–10 мг/сут. + тразодон 100 мг/сут.

Стартовые дозы препаратов определялись с учетом уровня исходного офисного АД; в результате 29 пациентам (82,9%) 1 группы назначены периндоприл 5 мг/сут. и амлодипин 5 мг/сут., и 29 пациентам (90,6%) 2 группы — кандесартан 8 мг/сут. + амлодипин 5 мг/сут.

Оценка эффективности лечения проводилась через 2, 4, 8, 12 и 24 нед. При недостаточном контроле АД (уровень выше целевых значений АД — 130/80 мм рт.ст.) через 2, 4 или 8 нед. дозы антигипертензивных препаратов корректировались. Спустя 4 нед. антигипертензивной терапии пациентам добавлялся антидепрессант тразодон в дозе 100 мг/сут.

Всем участникам исследования на этапе включения и через 24 нед. проводился суточный мониторинг АД (СМАД) (аппаратный комплекс BPLab Vasotens, "Петр Телегин", Россия) с оценкой среднесуточных, дневных и ночных показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также времени и скорости утреннего подъема САД и ДАД, суточного индекса САД, ДАД, вариабельности САД и ДАД, индекса времени САД и ДАД в ночные и дневные часы. Кроме того, определялись параметры, характеризующие СР: 1) время отражения пульсовой волны (RWTT), 2) оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao), а также приведенные к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд./мин (RWTTпр и PWVao пр), 3) индекс аугментации (AIхпр), нормированный по ЧСС 75 уд./мин. Определялись и ключевые параметры ЦАД: 1) аортальное суточное САД (САД24ao), 2) аортальное суточное ДАД (ДАД24ao), 3) аортальное суточное пульсовое АД.

Полученные данные обработаны с использованием программы STATISTICA 12.0. Нормальность распределения признаков определялась с помощью

Таблица 1

Клинические характеристики мужчин с АГ и ТДР на момент включения в исследование, Ме [25%; 75%]

Характеристики	1 группа (n=31)	2 группа (n=30)	p
Возраст, годы	57,0 [56,0; 63,0]	58,5 [57,0; 61,0]	0,750
Стаж АГ, годы	6,5 [5,0; 8,0]	7,5 [6,0; 9,0]	0,326
САД, мм рт.ст.	166,0 [162,0; 170,0]	163,5 [160,0; 170,0]	0,636
ДАД, мм рт.ст.	101,0 [93,0; 105,0]	98,0 [93,0; 104,0]	0,287
ЧСС, уд./мин	81,5 [74,0; 84,0]	80,0 [72,0; 83,0]	0,280
ИМТ, кг/м ²	29,4 [27,9; 31,1]	28,8 [28,2; 29,8]	0,784
HADS тревога, баллы	12,0 [9,0; 15,0]	11,0 [9,0; 14,0]	0,416
HADS депрессия, баллы	10,0 [9,0; 14,0]	10,5 [9,0; 12,0]	0,865
CES-D, баллы	25,0 [21,0; 29,0]	26,0 [23,0; 29,0]	0,679
МОСА-тест, баллы	22,0 [19,0; 25,0]	21,0 [17,0; 24,0]	0,294

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме [25 перцентиль и 75% перцентиль].

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, CES-D — шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiological Studies Depression Scale), HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), МоСА-тест — Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment), n — количество пациентов, p — достоверность.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД у мужчин с АГ и ТДР на фоне комбинированной фармакотерапии, Ме [25; 75]

Показатель	1 группа (n=31)		$\Delta_1\%$	2 группа (n=30)		$\Delta_2\%$	$P_{\Delta_1-\Delta_2}$
	До лечения	Через 24 нед. лечения		До лечения	Через 24 нед. лечения		
САД ₂₄ , мм рт.ст.	158,7 [156,8; 162,9]	127,8 [125,7; 128,9]*	-20,67	159,0 [156,5; 162,5]	128,1 [126,4; 128,5]*	-20,13	0,630
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	94,2 [92,8; 98,0]	78,8 [77,2; 79,7]*	-17,29	93,0 [92,2; 97,1]	80,6 [78,3; 82,0]*	-14,16	0,002
САДд, мм рт.ст.	159,6 [158,5; 162,3]	127,9 [125,6; 128,8]*	-20,19	158,9 [156,3; 162,2]	128,3 [126,6; 130,1]*	-19,29	0,037
ДАДд, мм рт.ст.	99,4 [97,0; 102,7]	81,6 [80,7; 82,2]*	-18,29	98,8 [97,1; 100,1]	82,7 [80,9; 83,6]*	-16,52	0,005
ИБ САДд, %	91,4 [90,5; 93,3]	42,6 [41,6; 43,3]*	-53,71	90,9 [89,5; 93,2]	43,8 [42,4; 44,3]*	-52,32	<0,001
ИБ ДАДд, %	85,2 [83,8; 86,9]	38,4 [37,6; 39,4]*	-55,04	84,9 [83,4; 86,4]	39,6 [38,7; 41,4]*	-53,08	<0,001
ВарСАДд, мм рт.ст.	19,2 [18,5; 19,9]	13,2 [12,9; 13,5]*	-30,44	18,9 [18,3; 19,3]	14,1 [13,4; 14,4]*	-25,61	<0,001
ВарДАДд, мм рт.ст.	17,8 [17,5; 18,8]	11,8 [11,3; 12,1]*	-34,63	17,6 [16,9; 18,5]	12,3 [12,0; 12,5]*	-30,90	<0,001
САДн, мм рт.ст.	146,3 [144,9; 149,9]	115,4 [115,2; 116,3]*	-21,18	146,3 [144,8; 150,1]	116,0 [115,7; 118,2]*	-20,50	0,118
ДАДн, мм рт.ст.	93,4 [91,9; 94,0]	71,6 [71,0; 74,1]*	-22,43	92,9 [91,9; 93,8]	72,8 [72,4; 75,6]*	-21,03	0,004
ИБ САДн, %	71,4 [69,1; 75,0]	24,8 [17,8; 26,6]*	-67,08	71,6 [70,4; 75,0]	25,2 [20,8; 27,8]*	-64,91	0,473
ИБ ДАДн, %	59,2 [56,2; 60,5]	15,5 [12,6; 18,4]*	-74,29	57,8 [55,9; 59,4]	18,7 [16,1; 20,8]*	-67,81	0,004
ВарСАДн, мм рт.ст.	18,1 [17,3; 18,9]	11,4 [10,9; 12,2]*	-37,90	17,9 [17,0; 18,7]	12,5 [12,1; 13,3]*	-30,18	<0,001
ВарДАДн, мм рт.ст.	17,1 [16,8; 17,4]	9,2 [8,9; 9,9]*	-45,42	16,9 [16,5; 17,5]	10,4 [9,6; 10,6]*	-40,17	<0,001
ВУП САД, мм рт.ст.	45,5 [44,6; 49,3]	32,3 [30,9; 37,8]*	-27,62	46,2 [43,4; 48,7]	34,4 [33,4; 37,9]*	-23,32	0,046
ВУП ДАД, мм рт.ст.	34,5 [33,6; 37,2]	25,9 [24,7; 28,0]*	-24,92	33,8 [32,4; 36,6]	27,8 [26,8; 30,1]*	-19,73	0,001
СУП САД, мм рт.ст./ч	13,0 [12,7; 13,2]	9,1 [8,9; 9,5]*	-28,94	13,3 [12,6; 13,8]	9,5 [8,9; 9,7]*	-30,41	0,756
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12,6 [12,3; 13,0]	8,9 [8,6; 9,1]*	-30,31	12,4 [12,2; 12,8]	9,2 [9,1; 9,6]*	-25,20	<0,001
ЧСС ₂₄ , уд./мин	80,0 [76,0; 82,0]	65,0 [64,0; 70,0]*	-15,75	78,0 [75,0; 82,0]	65,5 [64,0; 73,0]*	-14,07	0,386

Примечание: * — $p < 0,05$ для различий показателей до и через 6 мес. лечения в группах, $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ — изменение показателей (в %) через 6 мес. лечения в группах, $P_{\Delta_1-\Delta_2}$ — для различий показателей Δ между 1 и 2 группами.

Сокращения: Вар — вариабельность, ВарДАДд — вариабельность ДАД днем, ВарДАДн — вариабельность ДАД ночью, ВарСАДд — вариабельность САД днем, ВарСАДн — вариабельность САД ночью, ВУП — время утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАД₂₄ — среднесуточные показатели ДАД, ДАДд — средненежные показатели ДАД, ДАДн — средненочные показатели ДАД, ИВ — индекс времени, САД — систолическое артериальное давление, САД₂₄ — среднесуточные показатели САД, САДд — средненежные показатели САД, САДн — средненочные показатели САД, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС₂₄ — среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений.

критерия Шапиро-Уилка, в результате было выявлено неподчинение нормальному закону и для анализа использовалась непараметрическая статистика. Количественные показатели представлены в виде медиан (Ме =50-й перцентиль) и интерквартильных

интервалов — Ме [Q1 =25-й перцентиль; Q2 =75-й перцентиль]. Статистическая значимость различий в группе исходно и на фоне терапии определялась с использованием теста Вилкоксона (зависимая выборка), а межгрупповой анализ различий — с по-

Таблица 3

**Динамика показателей артериальной ригидности и ЦАД у мужчин с АГ и ТДР
на фоне комбинированной фармакотерапии, Ме [25; 75]**

Показатель	1 группа (n=31)		$\Delta_1\%$	2 группа (n=30)		$\Delta_2\%$	$P_{\Delta_1-\Delta_2}$
	До лечения	Через 24 нед. лечения		До лечения	Через 24 нед. лечения		
RWTT, мс	123,0 [118,0; 128,0]	132,0 [127,0; 135,0]*	6,6	122,0 [117,0; 126,0]	129,0 [125,0; 134,0]*	5,8	0,035
RWTTпр, мс	134 [131; 136]	138,5 [137; 141]*	3,8	135 [133; 139]	138 [136; 141]*	2,2	<0,001
PWVao, м/с	11,5 [10,3; 12,4]	9,8 [9,3; 10,6]*	-11,8	11,2 [10,7; 11,8]	10,2 [9,5; 10,9]*	-9,9	0,044
PWVao пр, м/с	10,6 [10,2; 10,9]	9,5 [9,2; 10,0]*	-8,7	10,4 [9,8; 10,8]	9,5 [9,3; 10,0]*	-6,9	0,027
Alхпр, %	-10,0 [-12,0; -7,0]	-15,0 [-19,0; -10,5]*	-57,0	-9,5 [-11,0; -6,0]	-12,0 [-16,0; -9,0]*	-40,0	0,030
САД24ao, мм рт.ст.	131,4 [125,8; 136,2]	112,3 [111,4; 117,3]*	-12,6	133,2 [127,3; 138,1]	114,1 [111,0; 116,7]*	-13,8	0,099
ДАД24ao, мм рт.ст.	88,4 [82,3; 90,8]	78,1 [76,7; 79,1]*	-10,8	87,2 [83,9; 92,1]	80,6 [78,6; 82,5]*	-7,9	0,029
ПАД24ao, мм рт.ст.	51,9 [49,0; 55,0]	44,1 [42,0; 45,0]*	-16,3	51,2 [46,0; 54,0]	42,6 [40,0; 47,0]*	-13,0	0,015

Примечание: * — $p < 0,05$ для различий показателей в начале и через 6 мес. лечения в группах, $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ — динамика показателей (в %) через 6 мес. лечения в группах, $P_{\Delta_1-\Delta_2}$ — для различий показателей $\Delta\%$ между 1 и 2 группами, пр — значения, приведенные к ЧСС 75 уд./мин.

Сокращения: ДАД24ao — среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте, ПАД24ao — среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте, САД24ao — среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте, Alх — индекс аугментации, RWTT — время распространения отраженной волны, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте.

мощью U-критерия Манна-Уитни (независимая выборка). Для качественных показателей применялся χ -квадрат Пирсона. При значениях $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

На момент включения в исследование и рандомизации обе группы оказались сопоставимы по возрасту, длительности АГ, уровню АД, ЧСС, а также тяжести ТДР и когнитивных нарушений (табл. 1).

Через 12 нед. 31 пациент (88,6%) группы 1 достигли целевого уровня АД, из них 29 — при использовании комбинации периндоприла 10 мг/сут. + амлодипина 10 мг + традозона 100 мг/сут. Во 2 группе достижение целевых значений АД было зарегистрировано у 30 пациентов (90,6%), из которых 27 получали кандесартан 16 мг/сут. + амлодипин 10 мг + традозон 100 мг/сут. Следовательно, у 61 (91%) из 67 пациентов, включенных в исследование, был достигнут целевой уровень АД. При этом скорость достижения целевого уровня АД существенно не различалась в группах.

Остальные больные были исключены из дальнейшего наблюдения по ряду причин. У 2 пациентов развился сухой кашель, и они отказались от дальнейшего участия в исследовании. У 4 респондентов не удалось достичь целевых значений АД на фоне применения максимальных доз блокаторов РААС и АК, трем из них к терапии добавлен агонист I_1 имидазолиновых рецепторов моксонидин, одному терапия заменена на фиксированную комбинацию БРА + диуретик.

Применение в течение 24 нед. обоих вариантов комбинированной антигипертензивной и психокорригирующей терапии обеспечило статистически значимое улучшение исследуемых параметров СМАД

(табл. 2). Вместе с тем на фоне лечения периндоприлом с амлодипином и традозоном имели место более выраженные позитивные изменения большинства этих показателей по сравнению с альтернативным вариантом лечения.

Комбинированная антигипертензивная и психофармакотерапия сопровождалась и нормализацией суточного профиля АД. Через 24 нед. наблюдения тип суточной кривой АД "dipper" регистрировался с учетом значений САД у 21 (70,0%) мужчины 1 группы и 17 (56,7%) — 2 группы, однако разница не была статистически значимой, а по показателям ДАД — у 23 (76,7%) и 16 (53,3%) больных, соответственно ($p < 0,05$).

Независимо от того, какой блокатор РААС использовался, периндоприл или кандесартан, через 24 нед. в обеих группах регистрировалось статистически значимое улучшение изучаемых параметров СР и ЦАД. Тем не менее при межгрупповом сравнении более значимые позитивные изменения таких показателей, как RWTT, RWTTпр, PWVao, PWVao пр, Alхпр, ДАД24ao, аортальное суточное пульсовое АД отмечались в 1 группе (табл. 3).

При анализе динамики психоэмоционального и когнитивного статусов у пациентов обеих групп на фоне комбинированной фармакотерапии отмечалось сопоставимое улучшение результатов тестирования по шкалам тревоги и депрессии.

Обсуждение

В исследовании продемонстрированы статистически значимые позитивные изменения как показателей СМАД, так и ЦАД, артериальной ригидности у мужчин с АГ и ТДР в андропauзе на фоне применения двух вариантов комбинированной терапии. Это обусловлено целым рядом факторов: достижением оптимального контроля АД, использованием

современных антигипертензивных препаратов с доказанными органопротективными, в частности, вазопротективными свойствами, а также назначением антидепрессанта. Известно, что сами по себе депрессивные расстройства негативно влияют на течение АГ и на состояние сосудистой стенки. Вероятно, коррекция ТДР вносила определенный вклад как в достижение целевых значений АД, так и в улучшение параметров СМАД и артериальной жесткости. Отчасти результаты нашего исследования перекликаются с данными, полученными в метаанализе, включавшем 27 исследований у лиц с АГ и ТДР, получавших как антигипертензивную терапию, так и антидепрессанты [12]. В данном метаанализе показано преимущество комбинированной психокоррирующей и антигипертензивной терапии перед стратегией только контроля АД. Вместе с тем в настоящее время отсутствуют данные об эффективности подобного лечения именно у мужчин с АГ и психоэмоциональными нарушениями в андропauзе.

Результаты нашего исследования свидетельствуют об определенном преимуществе применения у мужчин с АГ и ТДР в андропauзальном периоде комбинированной терапии, включавшей иАПФ периндоприл, амлодипин и тразодон в сравнении с использованием комбинации с БРА кандесартаном, что проявлялось в более значимом улучшении не только показателей СМАД, но и параметров артериальной ригидности, ЦАД.

Различия в эффективности двух вариантов терапии можно попытаться объяснить особенностями функционирования РААС в андропauзальном периоде. Следует отметить, что результаты клинических и экспериментальных исследований по изучению изменений РААС у мужчин на фоне андрогенного дефицита крайне малочисленны и весьма противоречивы. Так, экспериментальные данные свидетельствуют о снижении экспрессии гена ангиотензиногена в печени и почках, уровня аминопептидазы 2 и активности АПФ на фоне дефицита тестостерона [13]. В то же время имеются сведения о снижении уровня и активности ренина плазмы при андрогенном дефиците. Однако эти сведения не могут в полной мере пояснить различия в эффективности блокаторов РААС, продемонстрированные в нашей работе. Большинство исследователей склоняются к гипотезе, предполагающей, что одним из возможных механиз-

мов формирования и утяжеления течения предшествующей АГ у мужчин в андропauзе можно считать уменьшение соотношения АТ1/АТ2 рецепторов [14]. Более того, именно изменение данного соотношения лежит в основе ремоделирования сосудистой стенки и увеличения артериальной ригидности. Вероятно, применение БРА в ситуации функционального дефицита рецепторов АТ1 может быть менее эффективным по сравнению с использованием иАПФ, однако это предположение требует подтверждения, проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

Нельзя не учитывать и то, что иАПФ, по некоторым данным, могут оказывать более значимое влияние на артериальную ригидность, чем БРА [15]. Данный эффект отчасти обусловлен способностью иАПФ предотвращать разрушение брадикинина, оказывающего многоцелевой позитивный ангиопротективный эффект. Более того, именно для периндоприла существует доказательная база, подтверждающая его значимый потенциал в сохранении оптимального уровня брадикинина, повышения концентрации NO и ингибирования апоптоза клеток эндотелия [16, 17]. Можно полагать, что совокупность этих эффектов в определенной мере обеспечивала более значимое позитивное влияние на сосудистую жесткость у мужчин, получавших комбинацию с включением периндоприла в нашем исследовании.

Заключение

При сравнении эффективности двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с психофармакотерапией у мужчин с АГ и ТДР в андропauзальном периоде продемонстрировано определенное преимущество применения комбинации иАПФ + АК + антидепрессанта. Данная комбинация способствовала статистически значимому улучшению не только параметров суточного профиля АД, но и показателей артериальной ригидности, ЦАД. Данный вариант фармакотерапии может быть использован в клинической практике для лечения АГ и ТДР у мужчин в андропauзальном периоде с целью повышения эффективности терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Moskalenko OL, Yaskovich RA. Anxiety-depressive disorders in patients with arterial hypertension (literature review). Russian Journal of Education and Psychology. 2021; (12)1-2:185-90. (In Russ.) Москаленко О.Л., Яскевич Р.А. Тревножно-депрессивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы). Russian Journal of Education and Psychology. 2021;(12)1-2:185-90. doi:10.12731/2658-4034-2021-12-1-2-185-190.
2. Minhas S, Patel JR, Malik M, et al. Current Problems in Cardiology. Mind-Bodi Connection: Cardiovascular Sequelae of Psychiatric Illness. 2022;47(10):100959. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100959.
3. Pogossova NV, Ausheva AK, Saner H, Boytsov SA. Stress, Anxiety and Depressive Symptoms are Predictors of Worse Outcomes in Outpatients With Arterial Hypertension and Coronary Heart Disease: Results of 1.5 Years Follow-up From the COMETA Multicenter Study. Kardiologiya. 2023;63(12):3-10. (In Russ.) Порогова Н.В., Аушева А.К., Санер Х., Бойцов С.А. 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. Кардиология. 2023;63(12):3-10.

4. Shahimi NH, Lim R, Mat S, et al. Association between mental illness and blood pressure variability: a systematic review. *Biomed Eng Online*. 2022;21(1):19. doi:10.1186/s12938-022-00985-w.
5. Gagulin IV, Gafarov VV, Gromova EA, et al. Gender characteristics of the risk of hypertension in the population with depression among people aged 25-64 years. *Atherosclerosis*. 2023;19(3):192-4. (In Russ.) Гагулин И.В., Гафаров В.В., Громова Е.А. и др. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с депрессией среди лиц 25-64 лет. *Атеросклероз*. 2023;19(3):192-4. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-3-192-194.
6. Hilliard LM, Sampson AK, Brown RD, Denton KM. The "his and hers" of the renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(1):71-9. doi:10.1007/s11906-012-0319-y.
7. Pavlova TV, Proshchayev KI, Satardina EE, et al. Assessment of anti-depressive disorders and quality of life in men. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(4):61-7. (In Russ.) Павлова Т.В., Прошаев К.И., Сатардина Е.Е. и др. Оценка тревожно-депрессивных расстройств и показателей качества жизни у мужчин. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(4):61-7. doi:10.25207/1608-6228-2018-25-4-61-67.
8. Fendrikova AV, Skibitsky VV, Skibitsky AV. Gender characteristics of vascular wall stiffness and daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension and depression. *Cardiologia*. 2020;60(12):83-9. (In Russ.) Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Скибицкий А.В. Гендерные особенности показателей жесткости сосудистой стенки и суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и депрессией. *Кардиология*. 2020;60(12):83-9. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1293.
9. Tikhova GP. "We are planning a clinical trial. Question No. 1: How to determine the required sample size?" *Regional anesthesia and Treatment of acute pain*. 2014;8(3):57-63. (In Russ.) Тихова Г.П. "Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: как определить необходимый объем выборки?" *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2014;8(3):57-63.
10. Kobalava JD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines* 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
11. Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Obesity and metabolism. *Clinical recommendations "Hypogonadism syndrome in men"*. 2021;18(4):496-507. (In Russ.) Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение и метаболизм. Клинические рекомендации "Синдром гипогонадизма у мужчин". 2021;18(4):496-507. doi:10.14341/omet12817.
12. Wang L, Liu Q, Sun D, et al. Effects of combination treatment in hypertensive patients with depression: A systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled trials. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:197-211. doi:10.2147/TCRM.S347.
13. Mishra JS, More AS, Gopalakrishnan K, Kumar S. Testosterone plays a permissive role in angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy in male rats. *Biol Reprod*. 2019;100(1):139-48. doi:10.1093/biolre/boy179.
14. Medina D, Mehay D, Arnold AC. Sex differences in cardiovascular actions of the renin-angiotensin system. *Clin Auton Res*. 2020;30(5):393-408. doi:10.1007/s10286-020-00720-2.
15. Stolor SV. Inactivation of renin-angiotensin-aldosterone system. Which class of antihypertensive medicine products to prefer? *Eurasian heart journal*. 2020;(4):64-78. (In Russ.) Столов С.В. Инактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Какой класс препаратов предпочесть? *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020;(4):64-78. doi:10.38109/2225-1685-2020-4-64-78.
16. Napalkov DA. Perindopril — angiotensin-converting enzyme inhibitor is approved for usage. *Systemic Hypertension*. 2014;11(4):75-8. (In Russ.) Напалков Д.А. Периндоприл — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с самой большой доказательной базой. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):75-8.
17. Morozova TE, Gontarenko SV, Kuz'mina ER. Principles of choice of an angiotensin-converting enzyme inhibitor: Specific features of perindopril. *Therapeutic Archive*. 2014;86(9):115-8. (In Russ.) Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В., Кузьмина Е.Р. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Особенности периндоприла. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):115-8.