

Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа

Виталий Викентьевич Скибицкий, Алексей Александрович Киселев,
Александра Вадимовна Фендрикова*

Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Цель. Изучить влияние двух режимов приема в течение суток комбинированной антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторинга артериального давления (АД), центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки у солечувствительных и солерезистентных больных артериальной гипертонией (АГ) с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Включено 130 пациентов с АГ и СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы: солечувствительные (группа 1) и солерезистентные (группа 2), а затем – на подгруппы А и Б: утром – тиазидоподобный диуретик и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), вечером – антагонист кальция (АК) (подгруппы 1А и 2А); или утром – тиазидоподобный диуретик и АК, а вечером – иАПФ (подгруппы 1Б и 2Б). Исходно и через 24 нед терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определялись показатели центрального аортального давления (ЦАД) и жесткости сосудистой стенки.

Результаты. Через 24 нед во всех подгруппах наблюдалась значимая положительная динамика параметров СМАД, ЦАД и показателей артериальной жесткости. В подгруппе 1Б регистрировалось статистически более значимое улучшение большинства параметров СМАД (снижение систолического АД (САД_{сутки}) на 24,4%, диастолического АД (ДАД_{сутки}) на 22,1%; $p < 0,05$), ЦАД (снижение САД_{аорта} на 15,9%, ДАД_{аорта} на 20,8%; $p < 0,05$) и показателей жесткости сосудистой стенки (снижение скорости распространения пульсовой волны на 13,8%; $p < 0,05$) по сравнению с подгруппой 1А (снижение САД_{сутки} на 17,5%, ДАД_{сутки} на 14,6%; снижение САД_{аорта} на 12,7%, ДАД_{аорта} на 9,7%; снижение скорости распространения пульсовой волны на 9,2%; $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой 1Б). У солерезистентных пациентов отмечались сопоставимые позитивные изменения параметров СМАД, ЦАД и параметров артериальной жесткости на фоне обоих режимов дозирования препаратов в течение суток.

Заключение. Показана более выраженная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинации тиазидоподобного диуретика с АК утром и иАПФ вечером по сравнению с альтернативным режимом назначения фармакотерапии у солечувствительных пациентов, и сопоставимая эффективность обоих режимов у солерезистентных больных АГ с СД 2 типа.

Ключевые слова: хронофармакотерапия, центральное аортальное давление, жесткость сосудистой стенки, солечувствительность, артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа.

Для цитирования: Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):846-851. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851

Effectiveness of Chrono-Pharmacotherapy Depending on the Salt Sensitivity of Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2

Vitaliy V. Skibitskiy, Alexey A. Kiselev, Alexandra V. Fendrikova*
Kuban State Medical University. Mitrophan Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

Aim. To study the effect of two regimens of combined antihypertensive therapy during the day on daily monitoring of arterial pressure, central aortic pressure, and arterial stiffness, depending on the salt sensitivity of hypertensive patients with diabetes mellitus type 2.

Material and methods. 130 hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus were included into the study. They were divided into 2 subgroups: salt-sensitive (group 1) and salt-resistant (group 2), and then randomized to subgroups A and B of ongoing therapy: in the morning ramipril and indapamide retard, bedtime – amlodipine (subgroup 1A and 2A); or in the morning amlodipine and indapamide retard, bedtime – ramipril (subgroup 1B and 2B). Initially and after 24 weeks of antihypertensive therapy, 24-hour blood pressure monitoring was performed, the indices of central aortic pressure and arterial stiffness were determined.

Results. After 24 weeks, in all subgroups, there was a significant positive dynamics of the parameters of 24-hour blood pressure monitoring, central aortic pressure and arterial stiffness indices. In the subgroup 1B, it was registered a significant improvement in the majority of parameters of 24-hour blood pressure monitoring (decrease in 24-hours systolic BP by 24.4%, 24-hours diastolic BP by 22.1%; $p < 0.05$), central aortic pressure (decrease in aortal systolic BP by 15.9%, aortal diastolic BP by 20.8%; $p < 0.05$) and vascular wall stiffness parameters (decrease in pulse wave velocity by 13.8%; $p < 0.05$) in comparison with group 1A (decrease in 24-hours systolic BP by 17.5%, 24-hours diastolic BP by 14.6%, aortal systolic BP by 12.7%, aortal diastolic BP by 9.7%, pulse wave velocity by 9.2%; $p < 0.05$ in comparison with the group 1B). In the case of salt-resistant patients, there were comparable positive changes in the parameters of 24-hour blood pressure monitoring, central aortic pressure and arterial stiffness indices against the background of both dosing regimens during the day.

Conclusion. In the study, it was demonstrated the more pronounced antihypertensive and vasoprotective efficacy of the combination of thiazide-like diuretic with calcium channel blocker in the morning and ACE inhibitor in bedtime compared to the alternative regimen of prescribed pharmacotherapy in salt-sensitive patients, and comparable efficacy of both regimens in salt-resistant hypertensive patients with diabetes mellitus type 2.

Keywords: chrono-pharmacotherapy, central aortic pressure, arterial stiffness, salt sensitivity, hypertension, type 2 diabetes mellitus.

For citation: Skibitskiy V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A.V. Effectiveness of Chrono-Pharmacotherapy Depending on the Salt Sensitivity of Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):846-851. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851

Received / Поступила: 13.08.2018
Accepted / Принята в печать: 28.09.2018

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
alexandra2310@rambler.ru

Согласно результатам исследования ЭССЭ РФ приблизительно у каждого третьего российского пациента с артериальной гипертензией (АГ) диагностируется сахарный диабет (СД) 2 типа [1]. Подобное сочетание определяет существенное увеличение риска и частоты кардио- и цереброваскулярных осложнений [2]. Вместе с тем эффективная фармакотерапия, обеспечивающая достижение целевого уровня артериального давления (АД) и органопroteкцию, сопровождается улучшением прогноза у данной категории больных. В настоящее время прогностически важным считается не только контроль АД на плечевой артерии, но и снижение центрального аортального давления (ЦАД) и артериальной жесткости на фоне применения антигипертензивных препаратов [3,4]. Кроме того, эффективность лечения, особенно при сочетании АГ и СД 2 типа, во многом зависит от такого феномена, как солечувствительность пациентов. Важно, что сама по себе чувствительность к поваренной соли способствует увеличению жесткости сосудистой стенки, ЦАД, и, как результат, развитию кардиоваскулярных событий [5].

Нельзя не отметить, что у солечувствительных больных с АГ и СД 2 типа регистрируются нарушения суточного ритма активности таких важных регуляторных систем, как симпато-адреналовая (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) [6]. В определенной степени этим можно объяснить затруднения, возникающие при контроле АД у таких пациентов, и имеющие место нарушения суточного профиля АД, а также разную эффективность утреннего и вечернего приема антигипертензивных препаратов.

Таким образом, представляется актуальным определение возможностей хронофармакотерапии у пациентов с АГ и СД 2 типа. В то же время эффективность данного подхода с учетом солечувствительности больных, а также его влияние на показатели суточного профиля АД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки фактически не изучена. В связи с этим целью работы стала оценка влияния двух режимов приема в течение суток комбинированной антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД), ЦАД и жесткости сосудистой стенки у солечувствительных и солерезистентных больных АГ с СД 2 типа.

Материал и методы

В исследование было включено 130 пациентов с АГ и СД 2 типа, медиана возраста 59 (38-72) лет, у которых предшествующая комбинированная антигипертензивная терапия была неэффективной. Не включались больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: суточный профиль АД «overdipper»; инфаркт миокарда и/или геморрагический/ишемический инсульт в анамнезе; вторичные АГ;

стенокардия напряжения III и IV функционального класса (ФК); сложные нарушения ритма и проводимости; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК согласно классификации New York Heart Association (NYHA); пороки сердца; хроническая болезнь почек 3б-5 ст., соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время.

Для определения солечувствительности всем пациентам проводилась проба, предложенная В.И. Харченко и соавт. [7], на основании результатов которой были сформированы 2 группы: солечувствительные (группа 1; n=67) и солерезистентные (группа 2; n=63) больные. В каждой группе пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на подгруппы А и Б, получающие различные варианты антигипертензивной терапии. Пациенты подгруппы А (1А – солечувствительные и 2А – солерезистентные) принимали утром тиазидоподобный диуретик индапамид-ретард 1,5 мг и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприл 10 мг, а вечером – антагонист кальция (АК) амлодипин 10 мг. Пациенты подгруппы Б (1Б – солечувствительные и 2Б – солерезистентные) получали утром тиазидоподобный диуретик индапамид-ретард 1,5 мг и АК амлодипин 10 мг, а вечером – иАПФ рамиприл 10 мг. Через 4 нед оценивали эффективность фармакотерапии, и при недостижении целевого уровня офисного АД проводилась смена времени приема рамиприла и амлодипина, после чего пациент наблюдался в другой группе. Еще через 4 нед – повторная оценка достигнутых уровней АД, и, в случае недостижения целевого уровня АД пациент исключался из дальнейшего наблюдения.

Всем пациентам, достигшим в течение 8 нед целевого уровня АД (снижение систолического АД (САД) < 140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) < 85 мм рт.ст. [8], исходно и через 6 мес проводилось СМАД с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия), позволяющего определить не только основные традиционно оцениваемые параметры СМАД, но и показатели, характеризующие артериальную жесткость и ЦАД: САД в аорте (САД_{аорта}), ДАД в аорте (ДАД_{аорта}), среднее давления в аорте (АД_{аорта}ср), индекс аугментации в аорте (AIx_{аорта}), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SERV), длительность периода изгнания левого желудочка (ED), амплификация пульсового давления (PPA), а также параметры, характеризующие ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT), оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{аорта}), индекс аугментации (AIx) [9].

Исследование являлось рандомизированным, проспективным, сравнительным в параллельных группах.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям произведено с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование солечувствительные и солерезистентные пациенты по основным клиническим параметрам статистически значимо не различались между собой. Однако по результатам СМАД у солечувствительных пациентов по сравнению с солерезистентными выявлены более высокие уровни САД_{сутки} – 153 (134;171) мм рт.ст. против 145 (135;167) мм рт.ст. ($p < 0,05$), САД_{ночь} – 133 (123;154)

мм рт.ст. против 129 (121;149) мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД_{ночь} – 97 (87;101) мм рт.ст. против 94 (86;99) мм рт.ст. ($p < 0,05$). В то же время показатели ЦАД и жесткости сосудистой стенки независимо от солечувствительности больных оказались сопоставимы.

Через 4 нед от начала исследования среди солечувствительных пациентов в подгруппе 1А 6 из 34, а в подгруппе 1Б 5 из 33 больных не достигли целевых значений АД, в связи с чем им изменили режим назначения фармакотерапии. В группе солерезистентных лиц в подгруппе 2А у 4 из 31, в подгруппе 2Б у 5 из 32 пациентов зафиксирован уровень АД $\geq 140/85$ мм рт.ст., и режим назначений был изменен на альтернативный. В результате через 8 нед наблюдения количество пациентов с достигнутым целевым уровнем АД оказалось сопоставимым во всех подгруппах, и составило 90% в подгруппе 1А, 94% – в 1Б, 97% – в 2А, 90% – в 2Б.

По результатам СМАД через 24 нед применения двух режимов дозирования у солечувствительных пациентов (подгруппы 1А и 1Б) наблюдалось статистически значимое снижение изучаемых показателей (табл. 1), но в подгруппе 1Б по сравнению с 1А динамика всех параметров оказалась более выраженной ($p < 0,05$).

Table 1. Dynamics of indicators of daily monitoring of blood pressure in the studied groups

Таблица 1. Динамика показателей СМАД в исследуемых группах

Параметр	Подгруппа 1А (n=31)	Подгруппа 1Б (n=31)	Подгруппа 2А (n=30)	Подгруппа 2Б (n=30)
САД _{сутки} (мм рт.ст.), Δ%	-17,5*	-24,4*†	-19,9*	-21,8*
ДАД _{сутки} (мм рт.ст.), Δ%	-14,6*	-22,1*†††	-21,9*	-19,7*
САД _{день} (мм рт.ст.), Δ%	-17,8*	-24,1*†	-19,2*	-20,8*
ДАД _{день} (мм рт.ст.), Δ%	-14,8*	-20,9*†	-18,1*	-18,7*
САД _{ночь} (мм рт.ст.), Δ%	-11,8*	-17,4*†††	-12,6*	-16,3*
ДАД _{ночь} (мм рт.ст.), Δ%	-18,3*	-25,6*†	-19,9*	-23,2*
ИВСАД _{день} (%), Δ%	-45,4*	-54,3*†	-54,8*	-54,9*
ИВДАД _{день} (%), Δ%	-46,4*	-54,6*†	-55,6*	-54,7*
ИВСАД _{ночь} (%), Δ%	-42,2*	-51,2*†	-38,9*	-47,8*†
ИВДАД _{ночь} (%), Δ%	-46,8*	-54,7*†	-35,9*	-49,3*†
Вариабельность САД _{день} (мм рт.ст.), Δ%	-40,2*	-52,9*†	-45,0*	-48,0*
Вариабельность ДАД _{день} (мм рт.ст.), Δ%	-35,4*	-47,8*†	-38,8*	-44,4*
Вариабельность САД _{ночь} (мм рт.ст.), Δ%	-17,2*	-38,1*†	-15,8*	-33,9*†††
Вариабельность ДАД _{ночь} (мм рт.ст.), Δ%	-27,1*	-42,2*†††	-23,7*	-39,1*†††
ВУПСАД (мм рт.ст.), Δ%	-18,1*	-34,6*†	-27,7*	-25,1*
ВУПДАД (мм рт.ст.), Δ%	-29,8*	-37,9*†	-27,0*	-29,0*
СУПСАД (мм рт.ст./ч), Δ%	-23,7*	-37,5*†	-32,5*	-28,5*
СУПДАД (мм рт.ст./ч), Δ%	-21,2*	-28,1*†	-24,8*	-26,5*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением в той же подгруппе; † $p < 0,05$, †† $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем в соседней подгруппе
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени, ВУП – величина утреннего подъема, СУП – скорость утреннего подъема

Table 2. Changes in central arterial pressure and vascular wall stiffness in the studied subgroups of salt-sensitive patients
Таблица 2. Динамика показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки в исследуемых подгруппах солечувствительных пациентов

Параметр	Подгруппа 1А (n=31)			Подгруппа 1Б (n=31)		
	Исходно	Через 24 нед	Δ%	Исходно	Через 24 нед	Δ%
RWTT, мс	131 (107;139)	139 (113;157)	6,3	129 (108;134)	143 (116;159)	10,7* ^{†††}
RWTT пр, мс	136 (122;141)	144 (123;159)	5,7	137 (121;142)	147 (121;159)	7,4
PWV _{аорта} , м/с	12,2 (9,8;12,4)	11,1 (9,9;11,6)	-9,2*	11,8 (10,2;12,3)	10,2 (09,7;10,9)	-13,8* [†]
PWV _{аорта} пр, м/с	11,3 (8,4;12,1)	10,4 (7,9;11,7)	-8,1*	11,7 (8,1;12,2)	9,9 (7,7;10,6)	-15,5* ^{†††}
Alx, %	2,4 (-19,2;7,3)	-9 (-24,2;1,2)	-37,6*	2,9 (-18,9;6,8)	-17,4 (-22,1;-1,8)	-48,4* [†]
Alx _{аорта} , %	25,9 (25,1;27,6)	12,8 (8,2;15,5)	-50,1*	26,7 (25,1;28,1)	7,1 (4,8;11,1)	-73,2* ^{††}
САД _{аорта} , мм рт. ст.	134 (122;139)	117 (111;134)	-12,7*	133 (121;137)	112 (109;128)	-15,9* [†]
ДАД _{аорта} , мм рт. ст.	91 (85;97)	82 (79;88)	-9,7*	90 (84;96)	72 (70;77)	-20,8* ^{†††}
АД _{аорта} ср, мм рт. ст.	107 (98;110)	91 (84;96)	-14,8*	104 (96;111)	85 (80;89)	-18,1* [†]
ПАД _{аорта} , мм рт. ст.	51 (48;62)	48 (42;57)	-5,6	52 (47;60)	42 (35;51)	-19,3* ^{††}
Вариабельность САД _{аорта} , мм рт. ст.	15 (11;18)	12 (7;14)	-20,1*	16 (11;19)	11 (8;15)	-31,4* ^{††}
Вариабельность ДАД _{аорта} , мм рт. ст.	13 (11;16)	11 (10;12)	-15,3*	13 (11;16)	11 (10;12)	-15,4*
PPA, %	139 (116;152)	104 (100;117)	-25,1*	145 (122;158)	115 (107;125)	-20,1*
ED, мс	360 (328;391)	321 (300;331,5)	-10,9*	347 (316;380)	314 (297;339)	-9,6*
SEVR, %	123 (114;135)	132 (119;141)	7,4*	119 (111;129)	138 (121;157)	16,0* [†]

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же подгруппе; †p<0,05; ††p<0,01; †††p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в соседней подгруппе

Данные представлены в виде Me (25%;75%)

RWTT – время распространения отраженной волны, RWTT пр – время распространения отраженной волны, приведенное к ЧСС 75 уд/мин, PWV – скорость распространения пульсовой волны, PWV пр – скорость распространения пульсовой волны, приведенная к ЧСС 75 уд/мин, Alx – индекс аугментации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – центральное пульсовое давление, PPA – амплификация пульсового давления, ED – длительность периода изгнания левого желудочка, SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока

В группе солерезистентных больных на фоне использования обоих режимов комбинированной антигипертензивной терапии (подгруппа 2А и 2Б) регистрировалась статистически значимая и практически сопоставимая положительная динамика основных показателей СМАД (табл. 1). Вместе с тем в подгруппе 2Б степень снижения индекса времени (ИВ) и вариабельности АД в ночные часы оказалась статистически более значимой, чем в подгруппе 2А.

У солечувствительных больных независимо от используемого варианта фармакотерапии наблюдалось улучшение большинства показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки (табл. 2). В то же время в подгруппе 1Б по сравнению с альтернативным режимом лечения отмечалась статистически более значимая позитивная динамика фактически всех показателей ЦАД и артериальной жесткости.

В группе солерезистентных больных оба режима назначения антигипертензивной терапии оказывали статистически значимое положительное влияние на большинство показателей ЦАД и сосудистой ригидности (табл. 3), однако в подгруппе 2Б по сравнению с подгруппой 2А наблюдались более выраженные изменения таких важных в прогностическом отношении

параметров, как PWV в аорте, САД в аорте и вариабельности ДАД в аорте.

Таким образом, в группе солечувствительных больных прием иАПФ вечером, а тиазидоподобного диуретика и АК утром по сравнению с альтернативным режимом назначения препаратов в течение суток сопровождался статистически значимо более выраженным улучшением всех показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки, тогда как в группе солерезистентных пациентов оба варианта фармакотерапии обеспечивали сопоставимое влияние на большинство изучаемых параметров.

Обсуждение

Различная эффективность хронофармакотерапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа, вероятно, связана с некоторыми особенностями циркадного ритма активности САС и РААС. Считается, что у солечувствительных больных, в том числе, при наличии СД, пик активности САС и РААС приходится на ночные и ранние утренние часы [6, 10]. Более того, активность внутрипочечной РААС, которая тесно ассоциирована с реабсорбцией натрия и воды в проксимальных канальцах почек, также повышается

Table 3. Changes in central arterial pressure and vascular wall stiffness in the studied subgroups of salt-resistant patients
Таблица 3. Динамика показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки в исследуемых подгруппах солерезистентных пациентов

Параметр	Подгруппа 2А (n=30)			Подгруппа 2Б (n=30)		
	Исходно	Через 24 нед	Δ%	Исходно	Через 24 нед	Δ%
RWTT, мс	127 (106;141)	138 (112;157)	9,5*	131 (110;139)	142 (124;159)	9,8*
RWTT пр, мс	134 (124;147)	143 (125;152)	6,8	138 (118;149)	147 (136;161)	6,7
PWV _{аорта} , м/с	11,9 (9,7;12,5)	10,8 (9,8;11,4)	-9,3*	12,1 (10,1;12,5)	10,1 (07,9;11,3)	-16,5* ^{†††}
PWV _{аорта} пр, м/с	11,1 (8,1;12,8)	10,6 (7,7;11,9)	-4,4	11,3 (8,6;12,4)	10,1 (7,3;10,8)	-10,7* ^{†††}
Alx, %	2 (-22;17)	-12 (-19;2)	-39,2*	4 (-27;13)	-16 (-31;-4)	-41,6*
Alx _{аорта} , %	28 (17;31)	10 (6-23)	-64,7*	26 (15;34)	9 (5;20)	-76,2*
САД _{аорта} , мм рт. ст	131 (119;139)	112 (105;129)	-14,6*	134 (117;143)	109 (107;118)	-18,5* ^{††}
ДАД _{аорта} , мм рт. ст.	90 (83;94)	74 (71;89)	-17,6*	94 (79;98)	78 (71;82)	-17,2*
АД _{аорта} ср, мм рт. ст.	112 (97;117)	89 (85;98)	-20,7*	114 (94;118)	88 (79;92)	-22,9*
ПАД _{аорта} , мм рт.ст.	48 (44;58)	40 (38;51)	-20,2	51 (45;61)	38 (32;50)	-19,3
Вариабельность САД _{аорта} , мм рт.ст.	16 (11;19)	11 (8;13)	-31,1	16 (10;18)	10 (8;14)	-31,3
Вариабельность ДАД _{аорта} , мм рт.ст.	12 (11;14)	10 (9;12)	-16,5	13 (10;16)	10 (8;12)	-23,0 ^{††}
PPA, %	142 (111;151)	117 (104;129)	-17,8	139 (109;144)	119 (105;127)	-14,4
ED, мс	342 (321;372)	309 (287;324)	-9,7	337 (314;378)	295 (274;328)	-12,4
SEVR, %	125 (112;137)	138 (122;145)	10,4	118 (110;127)	134 (120;148)	-13,7

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же подгруппе; ^{††}p<0,01; ^{†††}p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в соседней подгруппе

Данные представлены в виде Me (25%;75%)

RWTT – время распространения отраженной волны, RWTT пр – время распространения отраженной волны, приведенное к ЧСС 75 уд/мин, PWV – скорость распространения пульсовой волны, PWV пр – скорость распространения пульсовой волны, приведенная к ЧСС 75 уд/мин, Alx – индекс аугментации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – центральное пульсовое давление, PPA – амплификация пульсового давления, ED – длительность периода изгнания левого желудочка, SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока

после 16 ч [10]. В результате увеличивается объем циркулирующей крови, и вполне закономерно возрастает АД, преимущественно в ночные и ранние утренние часы. Таким образом, можно полагать, что у солечувствительных больных прием иАПФ непосредственно перед сном существенно снижает гипертензивный эффект чрезмерной ночной активации САС и РААС.

Значимые изменения параметров ЦАД и жесткости сосудистой стенки на фоне применения иАПФ перед сном у солечувствительных больных отчасти можно объяснить уменьшением, преимущественно в ночные часы, активности тканевой РААС, определяющей ремоделирование сосудистой стенки [7, 11]. Кроме того, повышенное содержание натрия в плазме, наблюдающееся при солечувствительности во второй половине суток и сопровождающееся гиперсимпатикотонией, ассоциировано с увеличением выработки трансформирующего ростового фактора 1 (TGF-β1) и профибротического фактора, что также способствует увеличению ригидности сосудов и повышению ЦАД [12].

Нельзя не учитывать и то, что само по себе уменьшение ночных значений САД и ДАД, а также времени

нагрузки давлением, вариабельности АД, продемонстрированной в нашей работе, способствует улучшению показателей, характеризующих ригидность сосудов [13].

Изменение показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки в подгруппах солерезистентных пациентов оказалось статистически значимым и сопоставимым независимо от времени назначения в течение суток антигипертензивных препаратов. Можно полагать, что данный результат отчасти обусловлен сопоставимым антигипертензивным эффектом используемых вариантов фармакотерапии. Кроме того, при солерезистентности активность РААС в течение суток существенно не меняется, лишь незначительно возрастая в предутренние часы [7]. Вероятно, в данных условиях время приема иАПФ не имеет существенного значения, так как в любом случае обеспечивается подавление неблагоприятных эффектов гиперактивации РААС и САС и улучшение показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки.

Заключение

В проведенном исследовании показана более выраженная антигипертензивная и вазопротективная эф-

эффективность комбинации тиазидоподобного диуретика с АК утром и иАПФ вечером по сравнению с альтернативным режимом назначения фармакотерапии у солечувствительных пациентов, а также сопоставимая эффективность обоих режимов у солерезистентных больных АГ и СД 2 типа. Можно полагать, что выбор варианта хронофармакотерапии с учетом солечувствительности пациентов с АГ и СД 2 типа обеспечивает значимое улучшение показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки, что в перспективе будет

способствовать снижению риска кардио- и цереброваскулярных осложнений у данной категории больных.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologia*. 2014;10:4-12. (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12].
2. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehf108.
3. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:92-99. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.039.
4. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
5. Qi H., Liu Z., Cao H. et al. Comparative Efficacy of Antihypertensive Agents in Salt-Sensitive Hypertensive Patients: A Network Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2018;31(7):835-46. doi:10.1093/ajh/hpy027.
6. Isobe-Sasaki Y., Fukuda M., Ogiyama Y. et al. Sodium balance, circadian BP rhythm, heart rate variability, and intrarenal renin-angiotensin-aldosterone and dopaminergic systems in acute phase of ARB therapy. *Physiological Reports*. 2017;5(11):e13309. doi:10.14814/phy2.13309.
7. Kharchenko V.I., Luce V.A., Rifai M.A. et al. Salt, water stress and water-sodium metabolism in patients with essential hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 1984;56(12):48-55. (In Russ.) [Харченко В.И., Люсов В.А., Рифай М.А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Терапевтический Архив*. 1984;56(12):48-55].
8. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925-38. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
9. Vasyuk Y.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2016;15(2):4-19].
10. 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.
11. Combe R., Mudgett J., El Fertak L. et al. How Does Circadian Rhythm Impact Salt Sensitivity of Blood Pressure in Mice? A Study in Two Close C57Bl/6 Substrains. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153472. doi:10.1371/journal.pone.0153472
12. Harvey A., Montezano A.C., Lopes R.A. et al. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol* 2016; 32:659-68. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.070.
13. Kotovskaya Yu.V., Kobalava Zh.D. Aortic pressure: modern views on the clinical and prognostic value of its indicators. *Meditsinskii Sovet*. 2013;4:26-33. (In Russ.) [Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей. *Медицинский Совет*. 2013;4:26-33].

About the Authors:

Vitaliy V. Skibitsky – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Alexey A. Kiselev – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Alexandra V. Fendrikova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Сведения об авторах:

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, КубГМУ

Киселев Алексей Александрович – ассистент, кафедра госпитальной терапии, КубГМУ

Фендрикова Александра Вадимовна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии, КубГМУ