

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

На правах рукописи

Васильев Владимир Юрьевич

**ХРОНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИЕЙ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Скибицкий Виталий Викентьевич

Краснодар – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ (общая характеристика работы).....	6
ГЛАВА 1. ФЕНОМЕН СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ, АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ (Обзор литературы).....	17
1.1 Артериальная гипертония и феномен солечувствительности: определение понятий, эпидемиология, медико-социальная значимость.....	17
1.2 Современные представления об особенностях течения артериальной гипертонии у солечувствительных и солерезистентных пациентов.....	20
1.3 Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертонией, перспективы метода хронофармакотерапии, различия в эффективности антигипертензивных препаратов в зависимости от солечувствительности.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Характеристика включенных в исследование пациентов.....	32
2.2 Методы исследования.....	37
ГЛАВА 3. ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ И ЦЕНТРАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, АНАТОМО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.....	42
3.1 Особенности периферического артериального давления и его	

суточного профиля в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией до и после водно-солевой нагрузки.....	43
3.2 Особенности центрального аортального давления и жесткости артериальной стенки в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией до и после водно-солевой нагрузки.....	47
3.3 Анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка и скорость клубочковой фильтрации в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией.....	51
3.4 Особенности артериального и центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки, анатомо-функциональных изменений миокарда левого желудочка, скорости клубочковой фильтрации в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией, определяемой в ночное время.....	55
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ХРОНОФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СХЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.....	67
4.1 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации периндоприла и амлодипина при приеме обоих препаратов в утренние часы в зависимости от солечувствительности пациентов.....	68
4.2 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии при приеме периндоприла в утренние часы и амлодипина перед ночным сном в зависимости от солечувствительности пациентов.....	76

4.3 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии при приеме периндоприла перед ночным сном и амлодипина в утренние часы в зависимости от солечувствительности пациентов.....	83
4.4 Сравнительная характеристика влияния различных вариантов хронофармакотерапии на периферическое артериальное давление у пациентов с различной солечувствительностью.....	90
4.5 Влияние хронофармакотерапии на центральное аортальное давление и артериальную жесткость в зависимости от солечувствительности пациентов.....	99
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СХЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ.....	104
5.1 Влияние комбинации периндоприла и амлодипина на основные показатели анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с различной солечувствительностью при приеме обоих препаратов в утренние часы.....	105
5.2 Влияние комбинированной фармакотерапии на основные показатели анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с различной солечувствительностью при приеме периндоприла в утренние часы и амлодипина перед ночным сном.....	109
5.3 Влияние комбинированной фармакотерапии на основные показатели анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с различной солечувствительностью при приеме периндоприла перед ночным сном и амлодипина в утренние	

часы.....	114
5.4 Сравнительная характеристика влияния различных хронофармакотерапевтических схем на анатомо-функциональные показатели миокарда левого желудочка у пациентов с различной солечувствительностью.....	118
5.5 Сравнение влияния различных хронофармакотерапевтических схем на скорость клубочковой фильтрации пациентов с различной солечувствительностью.....	123
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	135
Выводы.....	138
Практические рекомендации.....	139
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	180
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Акты об использовании предложения.....	187

ВВЕДЕНИЕ (общая характеристика работы)

Актуальность исследования. Вопросы комплексной диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ) не теряют свою актуальность и являются собой одну из значимых и до конца не решенных проблем современной медицины. Это обусловлено, в первую очередь, широкой распространенностью данной патологии во всем мире, а также ее непосредственным влиянием на развитие таких социально значимых заболеваний, как ишемический и геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, расслоение аорты, заболевания периферических артерий, сахарный диабет [9, 12, 18, 90, 58, 61, 91, 223]. По современным оценкам, АГ страдает около 32,3% взрослых людей в мировой популяции, причем отмечается тенденция к дальнейшему росту заболеваемости [183], что связано с увеличением продолжительности жизни, а также гиподинамией, ожирением, урбанизацией, никотиновой и этаноловой зависимостью, хроническим стрессом, тревожно-депрессивными расстройствами [25, 56, 63, 87, 183, 210, 224]. По результатам, полученным во всероссийском исследовании «ЭССЕ-РФ3», среди жителей Российской Федерации в возрасте 35-74 лет, АГ наблюдалась в 53,9% случаев [11]. Несмотря на то, что среди мужчин данный показатель оказался выше и составил 51,5%, против 43,9% у женщин, осведомленность, охват и эффективность лечения оказалась ниже, чем у женщин [11]. Распространенность АГ в нашей стране сопоставима с такими государствами как Польша (42,7%) [89, 224] и Кыргызстан (44%) [56, 89].

Ежегодно около 9,4 миллиона человек умирает от осложнений АГ, 45% случаев гибели пациентов от болезней сердца и 51% от инсульта связаны с повышенным артериальным давлением (АД) [95]. Наличие АГ сопряжено также с более чем трехкратным повышением риска развития ишемического и четырехкратным – геморрагического инсульта [117, 134, 155, 284]. Риск смерти среди жителей Российской Федерации страдающих АГ оказался выше в 2,2 раза в

сравнении с лицами без данной патологии [73]. Более того, важную прогностическую роль имеет непосредственный уровень АД. Так, стабильное повышение систолического АД (САД) (≥ 140 mm Hg), независимо от пола, отнимает около 12 лет жизни, а повышенный уровень диастолического АД (ДАД) (≥ 90 mm Hg) - около 8,5 лет жизни у мужчин и 6,4 лет у женщин [54].

С учетом различных подходов в определении первоначальной причины смерти, оценить непосредственную смертность от АГ достаточно затруднительно. По данным Росстата, за 2013-2019 гг. в Российской Федерации наблюдалось ежегодное снижение стандартизованного коэффициента смертности от АГ. При этом в большинстве регионов за указанный период данный коэффициент изменялся волнообразно, а в 17 регионах в 2019 г. даже стал выше нежели в 2013 г. [62].

Кроме всего прочего, наличие АГ напрямую связано с развитием хронической сердечной недостаточности [3, 202] и хронической болезни почек (ХБП) [8, 78, 80, 96, 170], что также вносит неоспоримый вклад в структуру смертности и инвалидизации населения.

Длительное бессимптомное течение АГ затрудняет раннюю диагностику. У большинства пациентов определить единственный механизм развития заболевания не представляется возможным, в связи с чем терапия часто назначается эмпирически, с использованием двух и более медикаментов. Употребление большого количества лекарственных средств, высокая стоимость, побочные эффекты и отсутствие времени на информирование и обучение пациента отрицательно влияют на приверженность пациентов лечению [146, 149, 171]. В конечном итоге, около трети пациентов самостоятельно отменяют назначенную лечащим врачом антигипертензивную терапию [51].

Несмотря на широкое использование современной комбинированной антигипертензивной терапии, должного контроля АД удается достичь далеко не у всех пациентов. В ряде стран целевых значений АД достигает около 54,4% пациентов, принимающих регулярную антигипертензивную терапию [291]. В Российской Федерации, по результатам исследований «ЭССЕ-РФ» [12] и «ЭССЕ-

РФЗ» [11], данный показатель менее 50%, при этом у 36,2% больных АГ регулярная антигипертензивная терапия отсутствовала вовсе [61]. Сопутствующая патология, и в первую очередь абдоминальное ожирение, также влияет негативным образом на результаты проводимой антигипертензивной терапии [53, 87]. Так, среди жителей Российской Федерации, распространенность АГ увеличивается с ростом частоты ожирения среди мужчин от 5,5 до 12 раз, среди женщин – от 4,5 до 18 раз [87, 89].

При назначении антигипертензивной терапии зачастую не учитываются индивидуальные особенности пациентов, оказывающие существенное влияние на течение и прогноз заболевания. Одним из важных и недооцененных факторов, оказывающих влияние на тяжесть течения заболевания, является феномен солечувствительности. Еще в 1984 г., В.И. Харченко в зависимости от динамики АД после водно-солевой нагрузки разделил пациентов на солечувствительных (СЧ) и солерезистентных (СР) [82]. В настоящее время считается, что около 50% больных АГ и 25% здоровых лиц являются СЧ. Для этой категории характерны более значимые поражения органов-мишеней, АГ носит преимущественно неконтролируемый характер, эффект от приема антигипертензивных препаратов зачастую недостаточный, в особенности в случае применения лекарственных средств, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в виде монотерапии [33, 65, 288].

В последнее время становится все более очевидным, что для оценки эффективности антигипертензивной терапии, наряду с традиционным офисным и амбулаторным контролем АД, целесообразно выполнять его суточное мониторирование (СМАД), так как данный метод позволяет оценить динамику АД в течение суток, а также отдельно в дневное и ночное время, уменьшить риск диагностических ошибок при наличии синдрома «белого халата» и «маскированной АГ», дополнительно определить такие важные параметры, как вариабельность (ВАР) АД, суточный профиль (СПАД), артериальную ригидность, центральное аортальное давление (ЦАД) [7, 13, 35, 36, 44, 77, 86, 88, 118].

СПАД традиционно считается одним из факторов, определяющих течение АГ и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Еще в 1988 году, J.O'Brein с соавторами, описали группу больных АГ с недостаточным снижением АД в период ночного сна и большей распространенностью ишемических инсультов и назвали их «нондипперами» [219]. В дальнейшем, P.Verdecchia и D. Elçik с соавторами, была доказана связь профиля «нондиппер» с повышенным риском возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [102, 137]. В нескольких крупных исследованиях также продемонстрирована первостепенная роль динамики АД и его вариабельности во время сна в изменении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17, 55, 214, 225, 253].

В ряде исследований была также установлена взаимосвязь между снижением АД в ночное время менее 10% (СПАД «нондиппер» и «найтпикер»), с одной стороны, и увеличенными ЦАД, жесткостью артериальной стенки – с другой [128, 199, 217, 248]. Высокая значимость динамики АД в ночное время обуславливает поиск механизмов нарушения СПАД, что может в перспективе определять оптимальный вариант его коррекции и способствовать улучшению прогноза. Так, в ряде работ R.Hermida с соавторами (2009-2022 гг.) подчеркнули важную роль снижения ночного АД у больных АГ в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также предложили способ улучшения контроля АГ – хронофармакотерапию (прием как минимум одного антигипертензивного препарата непосредственно перед ночным сном) [118, 144, 163, 177, 172, 175]. Данный метод также дал возможность уменьшить число побочных эффектов назначаемых препаратов, пролонгировал их действие, снизил стоимость лечения и максимально позволил избежать полипрагмазии [132, 256], а в группе пожилых пациентов оказывал дополнительный положительный эффект на психосоциальный континуум [55].

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на высокую медицинскую и социальную значимость АГ, а также предпринимаемые шаги по индивидуализации проводимого лечения, в литературе имеется достаточно небольшое число публикаций, посвященных диагностике и лечению

солечувствительной АГ, а также применению хронофармакотерапии у данной категории пациентов. Не дан однозначный ответ на вопрос: какие из традиционно назначаемых антигипертензивных препаратов можно использовать в составе комбинированных хронотерапевтических схем для улучшения показателей периферического и центрального АД, артериальной жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ), выделительной функции почек и влияния на прогноз заболевания.

Изучение влияния феномена солечувствительности на показатели периферического и центрального АД, сосудистой жесткости, поражение «органов-мишеней» у пациентов с АГ может способствовать углублению представлений о его прогностической значимости, а также способствовать выделению в рутинной клинической практике групп пациентов, требующих повышенного внимания и врачебной настороженности, а также применению среди них более «агрессивных» схем антигипертензивной терапии. Исследование различных хронотерапевтических схем у пациентов с АГ и различной солечувствительностью позволит, на наш взгляд, в большей мере индивидуализировать проводимую антигипертензивную терапию, повысить ее эффективность и органопротективную направленность.

Цель исследования – оптимизация антигипертензивной терапии с использованием хронотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертонией и различной солечувствительностью.

Задачи исследования:

1. Сравнить основные показатели периферического и центрального аортального давления, жесткости артериальной стенки, анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка и экскреторной функции почек у пациентов с артериальной гипертонией и разной солечувствительностью.

2. Оценить антигипертензивную и органопротективную эффективность разных хронофармакотерапевтических схем у больных артериальной гипертонией в зависимости от их индивидуальной солечувствительности.

3. Выполнить анализ антигипертензивной эффективности, влияния на

центральное аортальное давление и жесткость артериальной стенки разных хронофармакотерапевтических схем у больных с артериальной гипертонией и различной индивидуальной солечувствительностью.

4. Оценить влияние времени приема антигипертензивных препаратов на анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка, экскреторную функцию почек у больных артериальной гипертонией с различной индивидуальной солечувствительностью.

5. Определить наиболее предпочтительный вариант антигипертензивной терапии в зависимости от времени назначения препаратов в зависимости от индивидуальной солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией.

Научная новизна исследования. Впервые:

1. Выполнена сравнительная оценка параметров периферической и центральной гемодинамики, степени ремоделирования миокарда левого желудочка и выделительной функции почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от их индивидуальной солечувствительности.

2. Выделена группа больных АГ, реагирующая на солевую нагрузку повышением артериального давления во время ночного сна и характеризующаяся наиболее выраженными неблагоприятными изменениями суточного профиля артериального давления, центрального аортального давления, сосудистой жесткости, признаками значимого ремоделирования миокарда левого желудочка, сниженной экскреторной функцией почек.

3. Установлена эффективность различных хронофармакотерапевтических схем в отношении периферического и центрального аортального давления, артериальной жесткости в зависимости от индивидуальной солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией.

4. Выявлены неодинаковая эффективность в отношении снижения центрального аортального давления разных хронотерапевтических вариантов применения антигипертензивных средств у больных артериальной гипертонией в зависимости от солечувствительности.

5. Показаны особенности динамики показателей, характеризующих

анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка и выделительную функцию почек, в зависимости от выбранной хронофармакотерапевтической схемы лечения пациентов с артериальной гипертонией и различной индивидуальной солечувствительностью.

6. Предложены наиболее эффективные варианты режима дозирования в течение суток антигипертензивных препаратов в составе комбинированной терапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией.

Теоретическая и практическая значимость работы. Прогностически неблагоприятные изменения суточного профиля артериального давления, выявленные в нашем исследовании, большие значения периферического и центрального аортального давления после предшествующей нагрузки солью, повышенная жесткость артериальной стенки, анатомические и функциональные изменения миокарда левого желудочка демонстрирует целесообразность приоритетного наблюдения, обследования и персонализации антигипертензивной терапии у солечувствительных пациентов. Наиболее выраженные изменения изучаемых параметров установлены у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией, в случае проведения учета реакции на солечувствительность в период ночного сна. Применение периндоприла и амлодипина с использованием хронофармакотерапевтического метода продемонстрировало высокую эффективность в лечении пациентов с артериальной гипертонией и различной солечувствительностью. Эффективное достижение целевых параметров артериального давления при меньшей медикаментозной нагрузке, уменьшение периферического артериального давления, а также улучшение его суточного профиля, снижение центрального аортального давления, положительное влияние на анатомическое и функциональное состояние миокарда левого желудочка, улучшение экскреторной функции почек у солечувствительных пациентов при приеме периндоприла или амлодипина непосредственно перед ночным сном позволяет рассматривать данные варианты антигипертензивной терапии в качестве приоритетных в

лечении солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией. У солерезистентных пациентов, независимо от времени приема, периндоприл и амлодипин оказывает благоприятное воздействие на аналогичные параметры периферического артериального давления, его суточного профиля, центрального аортального давления, анатомического и функционального состояния миокарда левого желудочка.

Методология и методы исследования. Работа была выполнена по разработанному автором дизайну, являлась проспективной, сравнительной, открытой, рандомизированной. Перед началом исследования было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России №54 от 11.10.2017г. На базе ГБУЗ «Городская больница №4 г. Сочи» МЗ КК были набраны 192 пациента с АГ, предварительно давшие письменное согласие на участие. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от солечувствительности, оцениваемой по результатам пробы с водно-солевой нагрузкой по В.И. Харченко [82]. Каждая из групп разделялась на 3 подгруппы по результатам рандомизации методом случайных чисел. Пациентам каждой подгруппы назначалась антигипертензивная терапия, включавшая прием периндоприла и амлодипина в разные временные промежутки. Всем участникам изначально и через 24 недели хронофармакотерапии проводилось клиническое, лабораторное исследование, выполнялось СМАД, электро- и эхокардиография, полученные результаты сопоставлялись как в зависимости от солечувствительности, так и от времени приема антигипертензивных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У СЧ пациентов с АГ, в сравнении с СР, чаще наблюдаются патологические СПАД, повышенная артериальная жесткость, выраженные анатомо-функциональные изменения в миокарде ЛЖ, характеризующие его ремоделирование, меньшая СКФ. У СЧ и СР больных показатели периферического АД и ЦАД на фоне низкосолевой диеты сопоставимы, однако повышаются у СЧ пациентов на фоне водно-солевой нагрузки.

2. На фоне хронофармакотерапии, включающей прием периндоприла или амлодипина непосредственно перед ночным сном, у большинства СЧ пациентов достигается целевой уровень АД, улучшается СПАД, снижаются показатели периферического АД и ЦАД в течение суток, а также отдельно в дневное и ночное время, улучшается анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ, повышается СКФ. Показатели артериальной жесткости снижаются независимо от времени приема изучаемых препаратов.

3. У СР пациентов с АГ показатели периферического АД, ЦАД, СПАД, артериальной жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ и СКФ улучшаются независимо от времени приема периндоприла и амлодипина.

Внедрение результатов исследования в практику. Практическая часть работы внедрена в лечебный процесс в поликлиническом, а также 1-м и 2-м кардиологических отделениях ГБУЗ «Городская больница №4 г. Сочи» МЗ КК.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. С целью получения достоверных результатов сформирована достаточно объемная выборка пациентов, включавшая 192 больных АГ, в том числе 92 СЧ и 100 СР, сделанные в исследовательской работе выводы соответствовали поставленным целям и задачам, использовались общепризнанные критерии статистического анализа полученных данных.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры госпитальной терапии, кафедры терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, кафедры факультетской терапии, кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, состоявшемся 25.03.2024 года, протокол №7. Основные положения работы представлены на Российских национальных конгрессах кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2017; г. Екатеринбург, 2019; г. Казань, 2020; г. Санкт-Петербург, 2021; г. Казань, 2022; г. Москва, 2023); XIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия» (г. Уфа, 2017), X Юбилейной международной конференции «Профилактическая кардиология 2017»

(г. Москва, 2017); VII Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2018); XIV Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2018: На перекрестке мнений» (г. Москва, 2018); Межрегиональной конференции терапевтов Южного федерального округа: «Инновационные технологии в терапии: от клинических исследований к практике» (г. Ростов-на-Дону, 2018); VII Евразийском конгрессе кардиологов (Узбекистан, г. Ташкент, 2019); XV Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2019: профилактика и лечение» (г. Москва, 2019); VIII Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2019); VI съезде терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2019); XIV Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2019); XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (г. Ярославль, 2020); VIII Евразийском конгрессе кардиологов (г. Москва, 2020); Межрегиональной on-line конференции терапевтов Южного федерального округа, посвященной 90-летию Ростовского государственного медицинского университета и 90-летию Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов (г. Ростов-на-Дону, 2020); Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2020» (г. Москва, 2020); XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2021); VIII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2021); 16 Национальном конгрессе терапевтов, посвященному 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева.

Объем и структура работы. Текст диссертации изложен на 190 страницах машинописного текста, включает в себя введение, аналитический обзор источников литературы, описание материалов и методов исследования, три главы, посвященные полученным результатам, а также их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Иллюстративный материал представлен 36 таблицами и 39 рисунками. Список литературы включает 294 источников литературы, из них – 93 отечественных и 201 – иностранных.

Личный вклад автора. Соискателем самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автор, совместно с научным руководителем, разработал дизайн исследования, непосредственно участвовал в отборе пациентов с АГ, выполнял пробу на солечувствительность, рандомизацию на группы, проводил контрольные осмотры, суточное мониторирование артериального давления, принимал участие в проведении эхокардиографии. Соискателем лично выполнены обобщение и статистическая обработка результатов исследования, написан текст диссертации, а также, совместно с научным руководителем, публикации по теме исследования. Личный вклад автора составляет 90% при получении результатов и 70% при оформлении публикаций по темы диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним.

**ГЛАВА 1. ФЕНОМЕН СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ,
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ,
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ,
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
(Обзор литературы)**

**1.1 Артериальная гипертония и феномен солечувствительности:
определение понятий, эпидемиология, медико-социальная значимость**

Медицинская и социальная значимость АГ не подлежит сомнению. Общая смертность пациентов с АГ составляет 16,54 случая на 1000 человеко-лет наблюдения, что превышает аналогичные показатели у лиц с нормальным уровнем АД в 2,2 раза [27, 174]. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-АГ, с 1998 по 2017г. распространенность АГ в Европейской части Российской Федерации выросла с 35,5 до 43,3% [92]. Данный результат оказался в 5,3 раза выше аналогичного, представленного в статистическом сборнике «Здравоохранение России 2017 год», составленном на основании обращения населения за медицинской помощью [26], что, в первую очередь, демонстрирует наличие большого количества пациентов, не посещающих медицинские учреждения на регулярной основе, занимающихся самолечением и не получающих адекватной антигипертензивной терапии [57].

Вместе с тем прослеживаются и некоторые положительные тенденции: число пациентов, без антигипертензивной терапии уменьшилось с 59,6 до 17,5%, принимающих препараты курсами – с 14,7 до 5,1%, имеющих на фоне лечения 3 степень АГ – с 21 до 2,2%, 2 степень – с 33,6 до 13,3%, в то время как распространенность 1 степени увеличилась с 31,1% до 49,6%. Однако целевых

показателей АД достигли 30,8% больных [92]. Следовательно, на фоне проведения общепринятой антигипертензивной терапии лишь у каждого третьего пациента можно ожидать стабилизации АД в пределах целевых значений.

При этом в последние годы сложились предпосылки для пересмотра целевых показателей АД в сторону их уменьшения: в сентябре 2016 г. в США было досрочно прекращено исследование SPRINT, показавшее значимо большее снижение как общей смертности в целом, так и от сердечно-сосудистых причин у пациентов с целевыми значениями САД менее 120 мм.рт.ст. [258]. Несмотря на особенности данного исследования, не позволяющего экстраполировать результаты на широкие массы пациентов с АГ, в ноябре 2017г. в рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по диагностике и лечению АГ были снижены как пороговые значения АД для ее установления, так и целевые нормы на фоне антигипертензивной терапии. Следование данным критериям в реальной клинической практике увеличивает распространенность АГ в Российской Федерации на 21,9%, что в 92,6% случаев потребует коррекции лечения [5, 15, 90]. В любом случае, для достижения целевых показателей АД большинством пациентов необходима индивидуализация лечебных и профилактических мероприятий [138, 168, 204, 281], в том числе ограничение потребления поваренной соли [112, 241, 242, 285].

В последнее время появился ряд публикаций, демонстрирующих рост случаев возникновения и ухудшения течения АГ на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции [48, 52, 81, 291], что в свою очередь может повлиять на показатели распространенности и тяжести течения заболевания и потребовать дополнительных усилий для достижения целевых показателей АД и снижения риска развития осложнений.

Человеческий организм столкнулся с воздействием, оказываемым поваренной солью по эволюционным меркам сравнительно недавно и не может справиться в должной мере с постоянным повышением ее потребления. В ряде публикаций установлена связь между избыточным поступлением хлорида натрия

в организм и развитием АГ, повышением риска сердечно-сосудистой смерти, а также выраженностью гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), прогрессированием эндотелиальной дисфункции, увеличением артериальной ригидности, усугублением ХБП [14, 150, 168, 181, 189, 203, 238, 240]. По данным крупного эпидемиологического исследования INTERSALT, в мире среднее потребление поваренной соли составляет 9,9 г/сутки, при этом наименьшее — в племени Янопато (Бразилия) — 0,1 г/сутки, а наибольшее — в Тяньцзине (Китай) — 15 г/сутки; в экономически развитых странах в среднем — 9-12 г/сутки [179, 272]. По данным В.С. Волкова и соавторов, среднее суточное потребление поваренной соли среди здоровых жителей Российской Федерации составляет 10,8 г, а среди больных АГ — 15,0 г. [19]. В случае увеличения потребления Na^+ на каждый 1,0 ммоль в течение года отмечается рост САД на 0,0030 мм.рт.ст. и ДАД на 0,0014 мм.рт.ст., следовательно, за 30 лет уровень САД и ДАД увеличится на 9,0 и 4,5 мм.рт.ст. соответственно [283]. При уменьшении в рационе хлорида натрия до 4,4 г/сут. САД и ДАД снижаются на 4,2 и 2,1 мм.рт.ст. в целом в популяции и на 5,8 и 2,8 мм.рт.ст. у больных АГ [159, 241].

В то же время динамика АД в ответ на поступление в организм поваренной соли может быть различной: у части пациентов в ответ на нагрузочную пробу с солью АД повышается, у некоторых — не изменяется, а у ряда лиц даже снижается [192]. Гетерогенность реакции позволяет разделить пациентов, по крайней мере, на 2 группы: больных, с повышением уровня АД в ответ на солевую нагрузку, называют солечувствительными (СЧ), а в случае отсутствия гипертензивной реакции — солерезистентными (СР). Как полагают, от 30 до 50% больных АГ являются СЧ [247]. Эта категория отличается от СР более тяжелым течением заболевания, в том числе высокой распространенностью резистентной АГ, повышенным риском развития гипертонической нефропатии, ремоделированием миокарда ЛЖ. Положительная проба на солечувствительность чаще встречается при низкорениновой АГ, у больных пожилого и старческого возраста, у лиц с избыточной массой тела, инсулинорезистентностью, сахарным

диабетом 2 типа, афроамериканцев, при наличии ХБП, эндотелиальной дисфункции, а также характеризуется низкими уровнями предсердного натрийуретического пептида и калликреина, альдостерона, снижением концентрации оксида азота и эндотелина, нарушением внутриклеточного ионного транспорта [14, 178, 287].

1.2 Современные представления об особенностях течения артериальной гипертонии у солечувствительных и солерезистентных пациентов

Единого механизма формирования солечувствительности не существует в связи с тем, что данный феномен носит комплексный характер. Одним из наиболее важных звеньев патогенеза формирования солечувствительности как у пациентов с АГ, так и у лиц со стабильно нормальным АД, является феномен «прессорного натрийуреза», заключающийся в повышении АД вслед за избыточным поступлением в организм хлорида натрия с целью стабилизации концентрации внеклеточного натрия и объема циркулирующей крови. Данная концепция была предложена более 50 лет назад Guyton A.C. и остается одной из ведущих в объяснении солечувствительности [156, 190, 273]. В ряде более поздних публикаций большое значение в формировании солечувствительности отводится эндотелиальной дисфункции с недостаточным высвобождением вазодилататоров, в первую очередь оксида азота, в ответ на избыточную солевую нагрузку [104, 157, 207, 213, 242, 282]. В ряде исследований доказана также роль медиаторов воспаления в формировании солечувствительности [104, 159, 200, 205, 206, 278].

Наряду с эндотелиальной дисфункцией и медиаторами воспаления определенное значение в формировании солечувствительности отводится изменению микробиоты кишечника на фоне избыточного потребления поваренной соли [131, 154, 221], а также генетическим факторам [147, 187, 188]. Феномен солечувствительности также изучался на СЧ крысах популяции Dahl, у

которых наблюдалась меньшая продолжительность жизни, более выраженное поражение «органов-мишеней». По сравнению с контрольной группой, у СЧ крыс отмечалась более выраженная ГЛЖ, кардиальный фиброз, рост фибробластов и удлинение трабекул миокарда [169, 194, 215], что также встречается в человеческой популяции при резистентном течении АГ [38], признаки нефропатии [107, 133].

При этом концепция солечувствительности до настоящего времени сформулирована не окончательно, некоторые полученные данные выходят за ее рамки. Так, в 2022 г. R.A. Felder с соавторами, описали феномен обратной солечувствительности: повышение АД на фоне значительного снижения поступления Na^+ в организм. По данным коллектива исследователей, этот парадоксальный результат может быть связан с полиморфизмом генов, регулирующих реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах, достаточно широко распространен во взрослой популяции и может достигать 15% [181]. Феномен обратной солечувствительности еще в полной мере не изучен, в соответствии с недавно опубликованными данными, имеет большую распространенность у лиц с нормальной массой тела и редко встречается при абдоминальном ожирении [239]. У этой категории лиц менее распространено абдоминальное ожирение. Безусловно, данное явление представляет большой интерес и требует дальнейшего изучения, что позволит не только улучшить понимание механизмов солечувствительности, но и индивидуализировать степень ограничения поваренной соли и, возможно, повлияет на выработку новых фармакотерапевтических подходов.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных солечувствительности, четких общепринятых критериев ее определения до настоящего времени не разработано. Ряд исследователей с целью определения индивидуальной солечувствительности определяют порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, основываясь на том, что в случае его повышения чаще наблюдается неконтролируемое течение АГ, а также более

выраженное поражение «органов-мишеней» [28, 42]. Кроме этого, для разделения пациентов на СЧ и СР используются методики, связанные с сопоставлением АД при последовательной высокосолевогой и низкосолевогой диете (наиболее часто по M.N.Werberger [287] и В.И. Харченко [82]) с применением СМАД. Использование СМАД в контексте пробы на солечувствительность позволяет сопоставить результаты значительного числа последовательных измерений АД, что выглядят предпочтительнее его разового определения на приеме у врача, повышая тем самым точность пробы. Кроме этого, у исследователей появляется возможность, наряду с определением параметров периферического АД, оценить и сопоставить СПАД, артериальную жесткость, ЦАД у пациентов с АГ в зависимости от солечувствительности как исходно, так и на фоне проводимого лечения [66, 68-70, 74].

1.3 Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертонией, перспективы метода хронофармакотерапии, различия в эффективности антигипертензивных препаратов в зависимости от солечувствительности

В настоящее время перед врачом стоит задача не только снизить АД у больного АГ до целевых значений, но и улучшить долгосрочный прогноз заболевания, снизить риск смерти и развития осложнений со стороны «органов-мишеней» [10, 72, 222]. Для решения этой проблемы в основном используется комбинированная антигипертензивная терапия, позволяющая путем одновременного воздействия препаратов на различные патогенетические механизмы АГ более эффективно снижать АД и риски неблагоприятных событий, а также, путем уменьшения доз, добиться снижения частоты побочных эффектов и повышения приверженности пациентов лечению [45, 85]. В ряде исследований была показана высокая антигипертензивная эффективность комбинированной терапии, включавшей периндоприл и амлодипин [31, 32, 39-41, 47, 71, 93].

Одним из перспективных подходов, который может позволить дополнительно улучшить результаты лечения пациентов с АГ и снизить риски развития осложнений заболевания, представляется метод хронофармакотерапии. Его основной задачей является индивидуализация проводимой терапии для достижения максимального эффекта от лечения при сохранении безопасности. С этой целью проводится не только подбор оптимальных доз антигипертензивных препаратов, но и определяется наиболее подходящее время их приема. Хронофармакотерапевтический подход имеет ряд важных преимуществ: для его реализации не требуется увеличения доз и количества препаратов, соответственно, метод не приводит к дополнительным финансовым затратам [99, 123, 277]. Учитывая относительную простоту использования, хронофармакотерапевтический подход может быть реализован не только на стационарном, но и амбулаторном уровнях. За последние годы накоплено значительное количество исследований, доказывающих безопасность и эффективность метода [123, 132, 144, 163, 164, 172, 175, 177, 199, 236, 253, 256]. Однако до настоящего времени хронофармакотерапия не получила широкого распространения в лечении пациентов с АГ.

Предпосылками для его появления послужили работы О'Brein и соавторов 1988 года, продемонстрировавшие взаимосвязь между АГ и ишемическими инсультами и обратившими внимание на их большую частоту у пациентов со снижением АД в ночное время менее 10% в сравнении с периодом бодрствования; такие больные получили название «нондипперы» [219]. В дальнейшем было показано, что у пациентов с данным СПАД чаще наблюдается повреждение органов-мишеней: ишемические и геморрагические инсульты, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных и коронарных артерий, микроальбуминурия [142, 235, 266].

Недостаточное снижение АД ночью также характерно для лиц пожилого возраста, с сопутствующей сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера, атрофической энцефалопатией, а также пациентов с хроническими сердечно-

сосудистыми заболеваниями, в том числе резистентной и солечувствительной АГ, АГ беременных, эссенциальной гипертонией с гипертрофией ЛЖ, застойной сердечной недостаточностью, поражением коронарного русла, синдромом обструктивного апноэ сна, астмой, хронической почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом 2 типа, катехоламин-продуцирующими опухолями, болезнью Иценко-Кушинга и Аддисона [29, 106, 110, 218, 227, 253].

В последующем были опубликованы результаты исследований, в которых изучались закономерности колебаний АД в зависимости от времени суток в норме и у пациентов с АГ, а также механизмы на эти колебания влияющие. Так, было установлено, что в нормальных условиях АД медленно повышается в предутренние часы, затем следует резкий подъем во время пробуждения. Максимальные подъемы АД приходятся на утренние и ранние вечерние часы, между ними происходит его спад, после отхода ко сну значения САД снижаются на 10-20% по сравнению со среднедневными показателями, при этом значение ДАД снижается в меньшей степени [128, 254]. Таким образом, решающим фактором для становления хронофармакотерапевтического подхода в лечении АГ стало внедрение в рутинную практику метода СМАД, который позволил изучить колебания АД в течение суток, в ночное время в норме и у пациентов с АГ, а также определить динамику АД и СПАД на фоне применения различных схем антигипертензивной терапии [76, 144].

В течение последних десятилетий были опубликованы результаты ряд крупных многоцентровых исследований, в которых, в том числе, применялись хронофармакотерапевтические принципы: HOPE [271], Syst-Eur [229], CONVINCe [230], ASCOT [231].

Так, исследование HOPE продемонстрировало дополнительные кардиопротективные преимущества назначения рамиприла в дозе 5 мг на ночь у больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В субанализе HOPE на фоне оценки протоколов СМАД отмечено не только более значимое снижение офисного АД, но и уменьшение ночного при вечернем приеме препарата. Однако данное исследование не было хронофармакотерапевтическим в

полной мере, так как в контрольной группе назначалось плацебо, а не эквивалентные дозы рамиприла в утренние часы [271].

В исследовании Syst-Eur антагонист медленных кальциевых каналов нитрендипин назначался пациентам старшей возрастной группы с изолированной систолической АГ непосредственно перед ночным сном, что привело к снижению сердечно-сосудистого риска на 42%. Недостатком дизайна этого исследования также можно считать отсутствие группы утреннего приема нитрендипина, что не позволяет оценить «хронофармакотерапевтический потенциал» данного препарата [229].

В исследовании CONVINCЕ прием верапамила в вечернее время не показал преимущества перед ателололом или гидрохлортиазидом в снижении АД, что может свидетельствовать об отсутствии у него «хронотерапевтического потенциала» [230].

Одной из первых научных работ, показавших значимую прогностическую роль динамики АД в ночное время у пациентов с АГ на фоне антигипертензивной терапии и тем самым предвосхитивших появление хронофармакотерапевтического метода, стало исследование ASCOT, в котором была показана прогностическая значимость динамики АД в ночное время, а также высокая эффективность использования комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей амлодипин и периндоприл [231]. В субанализе SAFE изучалась динамика не только периферического АД, но и ЦАД на фоне различных схем антигипертензивной терапии. С учетом полученных результатов был сделан вывод, что комбинированное использование периндоприла и амлодипина более эффективно снижает ЦАД в сравнении с ателололом и гидрохлортиазидом [268, 290].

Первое крупное исследование, полностью посвященное хронофармакотерапевтическому подходу, получило название MAPEC (Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Prediction of Cardiovascular Events and Efficacy of Chronotherapy) [175]. Одной из основных задач работы являлась оценка возможности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений путем

нормализации суточного и ночного АД. Изначально в исследование были отобраны 3612 пациента, в дальнейшем проведена рандомизация на 2 группы: 1029 участникам назначали антигипертензивные препараты в утренние часы, а 983 пациента получали как минимум 1 из препаратов перед ночным сном. Важно, что в данном исследовании, как и во всех последующих работах, выполненных под руководством R.C. Hermida, как минимум один антигипертензивный препарат назначался непосредственно перед ночным сном. В данном исследовании выдвигались также повышенные требования к методу СМАД: процедура продолжалась не стандартные 24, а 48 часов, что позволило уменьшить влияние ситуационных факторов на изменения АД. В случае низкой валидности (менее 70% удачных измерений), при отсутствии измерений более 2 часов подряд, длительности сна менее 6 и более 12 часов исследование повторялось [162, 175].

В результате, было показано, что пациенты, получавшие не менее одного антигипертензивного препарата непосредственно перед ночным сном, имели более низкое АД в ночное время, также отмечалась тенденция к нормализации СПАД, с большим распространением суточных кривых типа «диппер», а также снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. [162].

Кроме того, в исследовании были получены доказательства прогностического значения уменьшения ночного АД: каждые 5 мм.рт.ст. его снижения уменьшали риск достижения первичной конечной точки (смерть, неблагоприятные сердечно-сосудистые события) на 17%. Полученные результаты в том числе позволили коллективу исследователей постулировать необходимость использования метода СМАД в рутинной практике у пациентов с АГ. Отдельно была отмечена высокая прогностическая роль ночного АД, а также задекларирована важность назначения как минимум одного антигипертензивного препарата непосредственно перед ночным сном. По результатам проведенной работы, коллектив авторов даже предложил добавить в критерии диагностики резистентной АГ отсутствие должного антигипертензивного эффекта на фоне использования хронофармакотерапевтического подхода [182].

Однако хронофармакотерапевтический метод в настоящее время мало используется в клинической практике. Так, возможность использования данной методики рассматривалась в рекомендациях Американской диабетической ассоциации 2014 г. [103] и Японского общества артериальной гипертензии [274]. В большинстве других рекомендаций по лечению АГ метод хронофармакотерапии либо не рассматривается вовсе, либо указывается как один из возможных.

После обнародования результатов МАРЕС группой испанских ученых было проведено исследование на малой выборке пациентов с АГ (39 участников) и патологическим СПАД по типу «нондиппер». Большинству участников (27 человек) все антигипертензивные препараты за исключением диуретиков назначались непосредственно перед ночным сном, а 12 пациентам – в утренние часы. В результате, большинство пациентов из группы вечернего приема препаратов имели достоверное снижение АД в течение суток и в ночное время, отмечалась тенденция к улучшению СПАД [140].

В дальнейшем, группой исследователей во главе с R.C. Hermida, была показана прогностическая ценность динамики АД в период ночного сна при оценке риска развития хронической болезни почек у больных АГ, а также его более выраженное снижение в случае использования хронофармакотерапевтического подхода [251, 252].

Однако в метаанализе, который был посвящен использованию хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с АГ и ХБП полученные результаты были противоречивыми: у пациентов, которые принимали как минимум 1 антигипертензивный препарат непосредственно перед ночным сном, несмотря на статистически значимое снижение уровней САД и ДАД, не было выявлено существенной разницы по общему количеству смертей и смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, а также не обнаруживалось разницы по СКФ [122]. В 2019 г. группа китайских исследователей провела метаанализ, сравнив эффективность назначения амлодипина в утреннее и вечернее время. В работе была показана большая антигипертензивная эффективность амлодипина в случае

его приема в вечернее время, особенно у пациентов с профилем АД «нондиппер» [105]. При этом в дизайне вышеперечисленных исследований, в отличие от работ R.C. Hermida, антигипертензивные препараты назначались в четко установленное время, независимо от биологических ритмов пациентов, что не позволяет их в полной мере считать хронофармакотерапевтическими.

В 2018 г. также были опубликованы результаты масштабного проекта Nuygia, в котором приняли участие 292 исследователя из 40 медицинских центров и 19084 пациентов с АГ. В одной группе все антигипертензивные препараты назначались после пробуждения, а в другой ≥ 1 препарат непосредственно перед ночным сном. В работе показано значительно преимущество метода СМАД перед офисным измерением АД (процент несоответствия результатов достигал 47%). Результаты САД и ДАД при их мониторинговании в течение суток были ожидаемо ниже в хронофармакотерапевтической группе, а также на фоне лечения отмечалось меньшее число «нондипперов» (32% против 50% в «утренней группе»). Снижение САД во время ночного сна оказалось сопряжено с меньшим риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. При этом сердечно-сосудистые риски снижались даже в случае, если САД во время сна опускалось ниже 103 мм.рт.ст. Кроме этого, в исследовании была показана ценность снижения АД во время ночного сна: риск сердечно-сосудистой смерти оказался наиболее низким у пациентов с ночным снижением САД более 13% [115, 144, 163-165].

Проект Nuygia продемонстрировал приоритетное значение САД во время ночного сна как оценочного маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности у мужчин, лиц преклонного возраста, пациентов, страдающих сахарным диабетом, а также имеющих сердечно-сосудистые события в анамнезе. В исследовании также показано органопротективное значение снижения САД в период ночного сна у пациентов с АГ. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти в случае уменьшения САД более чем на 13% позволило коллективу исследователей предположить целесообразность пересмотра рамок СПАД

«диппер» и даже переосмыслению прогностического значения профиля «овердиппер» [115].

В 2018 г. были представлены результаты исследовательской работы HARMONY, посвященной сравнению антигипертензивной эффективности препаратов, в зависимости от времени их приема, по результатам анализа протоколов СМАД через 12 и 24 недели проводимой терапии [228]. В результате не было выявлено значимых различий в эффективности и безопасности лечения в зависимости от времени приема препаратов. Анализируя полученные результаты, авторы исследовательской работы рекомендовали прием антигипертензивных препаратов в удобное для пациентов время. При этом, в отличие от многоцентровых исследований MAPES и Nygia [144, 163], в опубликованной работе использовалось фиксированное время приема препаратов: с 06.00 до 11.00 утром и с 18.00 до 23.00 вечером, что, по нашему мнению, не в полной мере соответствует хронотерапевтическим принципам.

В октябре 2022 года были опубликованы результаты исследования TIME, посвященного сравнению эффективности схем антигипертензивной терапии, включавших исключительно утренний и вечерний прием препаратов. При сопоставлении полученных данных был сделан вывод, что время назначения антигипертензивных препаратов значимым образом не влияет на эффективность проводимой терапии; тенденция к лучшей приверженности к лечению оказалась в группе утреннего приема препаратов. Коллектив исследователей также рекомендовал при лечении АГ ориентироваться на личные предпочтения пациента по времени приема препаратов [119]. Отдавая должное объему исследования, (более 20000 человек), можно отметить ряд существенных его отличий в сравнении с работами, опубликованными за последние годы коллективом авторов во главе с R.C. Hermida. Так, в исследованиях MAPES и Nygia, динамика АД оценивалась исключительно на основании СМАД, причем каждый протокол включал 48 часов измерений; оценивались как суточные, так и ночные показатели АД, у всех пациентов анализировалась динамика СПАД на

фоне проводимой терапии [144, 163], в то время как в работе TIME выполнялась оценка лишь офисного и амбулаторного АД [119]. Во всех работах R.C. Hermida, посвященных хронофармакотерапии, время приема препаратов вечером не было фиксированным, а зависело от режима отхода ко сну, что позволяло, по мнению авторов, в большей мере использовать хронобиологические механизмы и циркадные ритмы на пользу индивидуализации терапии и повышению ее эффективности [115, 144, 162-165, 255]. Напротив, в исследовательской работе TIME хронобиологические ритмы пациентов не учитывались, а время приема препаратов было фиксированным (с 06.00 до 10.00 и с 20.00 до 00.00) [119]. Кроме этого, в пользу эффективности хронофармакотерапии свидетельствует метаанализ, опубликованный R.C. Hermida в ноябре 2021 г.: в 155 исследованиях, включавших 23972 пациента с АГ, опубликованных во временном промежутке с 1976 г. по 2020г. Согласно данному анализу, в 83,9% случаев эффективнее оказывалась антигипертензивная схема, включавшая прием хотя бы одного препарата в вечернее время, в 16,1% случаев результаты оказались сопоставимы и не было ни одной работы, демонстрировавшей преимущества утреннего назначения препаратов [261].

Таким образом, по результатам исследований HARMONY [228] и TIME [119], пациентам с АГ чаще всего рекомендуют выбрать время приема антигипертензивных препаратов в соответствии с индивидуальными предпочтениями [34].

Не смотря на полученные в исследованиях HARMONY [228] и TIME [119] результаты, не продемонстрировавшие преимуществ хронотерапии, интерес к данной проблеме не ослабевает. Так, в настоящее время, продолжаются исследования BedMed [116] и OMAN Trial [269], также посвященные сравнению эффективности терапии в зависимости от времени приема антигипертензивных препаратов. Недавно коллектив исследователей опубликовал первые результаты, продемонстрировавшие безопасность назначения у большинства пациентов перед ночным сном диуретиков наряду с основными группами антигипертензивных

препаратов [279]. Данное наблюдение, по нашему мнению, может в том числе способствовать более широкому применению фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, включающих диуретик, перед ночным сном. После публикации окончательных результатов, ожидающихся в декабре 2024 г., можно рассчитывать на дополнительную информацию об эффективности и безопасности антигипертензивной терапии, включающей прием препаратов в различное время суток.

Несмотря на пристальное внимание, в настоящее время оказываемое методу хронофармакотерапии [116, 119, 126, 228, 261, 269, 279], эффективность различных хронофармакотерапевтических схем изучена недостаточно, а результаты в определенной степени представляются противоречивыми. Отсутствуют исследования, сравнивающие между собой хронофармакотерапевтическую эффективность основных групп антигипертензивных препаратов. Кроме этого, отсутствуют данные о влиянии индивидуальных особенностей пациентов, в том числе феномена солечувствительности, на эффективность хронофармакотерапии. Изучение антигипертензивной и органопротективной направленности хронофармакотерапевтического подхода, в зависимости от солечувствительности пациентов, по нашему мнению, может в определенной степени объяснить противоречивость получаемых в ряде исследований результатов, а также в большей мере индивидуализировать лечение и положительным образом влиять на ее результативность, стоимость и в конечном счете – приверженность больных. Для решения этих вопросов и было проведено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика включенных в исследование пациентов

На начальном этапе в исследовательскую работу были включены 192 пациента с неконтролируемой АГ. Критерии включения и невключения в исследование представлены на рисунке 1.



Рисунок 1 – Критерии включения и невключения в исследование

Обследование участников проводилось на базе 2 кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Все пациенты были ознакомлены с правами и обязанностями участника исследования и собственноручно подписали лист информированного согласия. Также было получено одобрение на проведение исследования со стороны локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №54 от 11.10.2017г.

Диагностика АГ выполнялась в соответствии с актуальными рекомендациями [10, 24, 83, 84, 153]. Вторичный характер АГ исключался путем анализа анамнестических данных, проведения стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования (общие анализы крови и мочи, определение уровня креатинина, кортизола крови, тиреотропного гормона, ультразвуковое исследование почек и надпочечников, экстракраниальных артерий, щитовидной железы, компьютерная и магниторезонансная томография по показаниям и другие).

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах.

На начальном этапе, в соответствии с критериями включения, для участия в исследовании были отобраны 192 пациента с АГ (97 мужчин и 95 женщин), не достигших целевых показателей АД на фоне различных схем предшествующей антигипертензивной терапии (у 52 больных применялись фиксированные, у 112 – свободные комбинации препаратов, у 28 использовалась монотерапия).

Распределение пациентов на группы выполнялось в зависимости от их солечувствительности: группа 1 – СЧ (n = 92) и группа 2 – СР (n = 100).

На момент включения в исследование не было выявлено значимых межгрупповых различий по антропометрическим данным, длительности течения АГ, показателям офисного АД и ЧСС (таблица 1). Обращало на себя внимание сравнительно большее количество больных с различными степенями ожирения в СЧ группе.

Таблица 1 – Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с АГ на момент распределения в группы в зависимости от солечувствительности

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	СР пациенты, (n=100)
Возраст, лет	60 (50,5-67)	59 (47-65)
Пол:		
Мужчины, абс. (%)	56 (61%)	48 (48%)
Женщины, абс. (%)	36 (39%)	52 (52%)
Длительность АГ, годы	8,5 (6,5-12)	8 (4-11)
ИМТ, кг/м ²	33,2 (28,9-36,6)	30,2 (27-34,4)
Нормальная масса тела, абс. (%)	38 (41,3%)	52 (52%)
Ожирение I ст., абс. (%)	30 (32,6%)	32 (32,0%)
Ожирение II ст., абс. (%)	20 (23,9%)	13 (13,0%)
Ожирение III ст., абс. (%)	4 (4,3%)	3 (3,0%)
ОТ, см	99 (89-104,5)	100 (90-112)
Офисное САД, мм.рт.ст.	150 (142-164)	146 (137-158)
Офисное ДАД, мм.рт.ст.	96 (82-100)	94 (84-99)
АГ 1 ст., абс. (%)	30 (32,6%)	36 (36,0%)
АГ 2 ст., абс. (%)	42 (45,6%)	47 (47,0%)
АГ 3 ст., абс. (%)	20 (21,8%)	17 (17,0%)
Офисное ЧСС, уд/мин	78 (70-84)	80 (74-88)

Примечание: здесь и далее – абс. – абсолютное число участников, ст. – степень, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

После определения солечувствительности была выполнена рандомизация пациентов на три подгруппы при помощи метода случайных чисел: (А, Б и В) в зависимости от режима приема в течение суток комбинации антигипертензивных препаратов:

Подгруппа 1А (n = 32) – приём ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла (Перинева, ООО КРКА-РУС, Россия) в дозе 4 мг и дигидропиридинового антагониста кальциевых каналов (АК) амлодипина (Нормодипин, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, Россия) в дозе 5 мг утром.

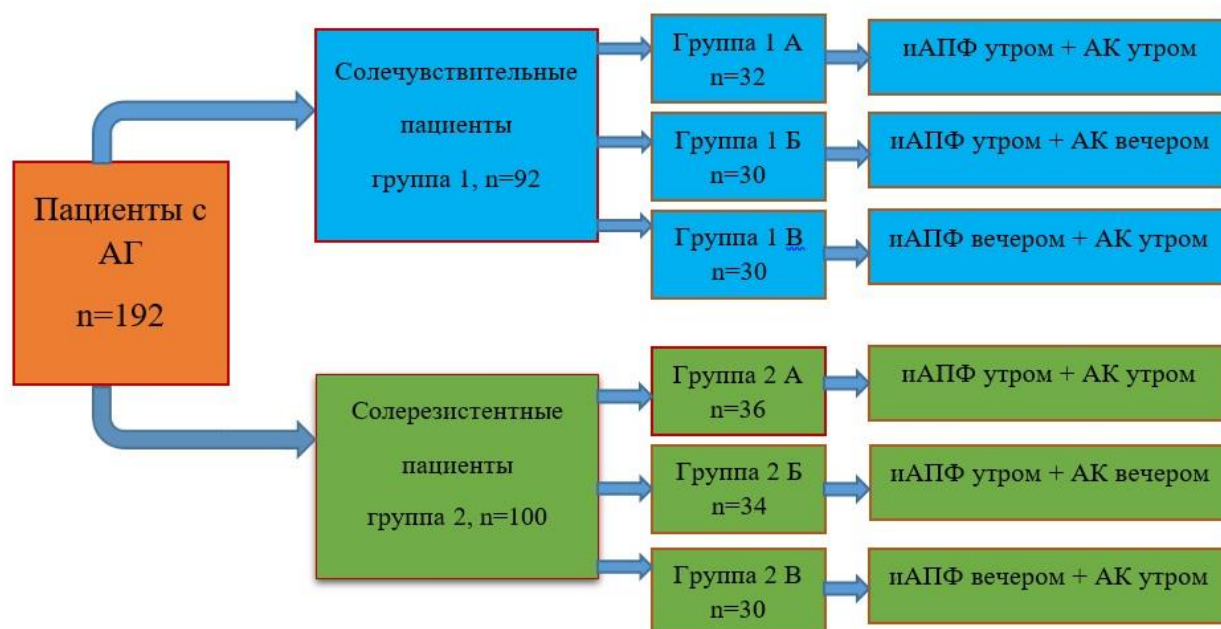
Подгруппа 1Б (n = 30) – приём иАПФ периндоприла (Перинева, ООО КРКА-РУС, Россия) в дозе 4 мг утром и дигидропиридинового АК амлодипина (Нормодипин, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, Россия) в дозе 5 мг вечером.

Подгруппа 1В (n = 30) – прием иАПФ периндоприла (Перинева, ООО КРКА-РУС, Россия) в дозе 4 мг вечером и дигидропиридинового АК амлодипина (Нормодипин, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, Россия) в дозе 5 мг утром.

Подгруппа 2А (n = 36) – приём иАПФ периндоприла (Перинева, ООО КРКА-РУС, Россия) в дозе 4 мг и дигидропиридинового АК амлодипина (Нормодипин, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, Россия) в дозе 5 мг утром.

Подгруппа 2Б (n = 34) – приём иАПФ периндоприла (Перинева, ООО КРКА-РУС, Россия) в дозе 4 мг утром и дигидропиридинового АК амлодипина (Нормодипин, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, Россия) в дозе 5 мг вечером.

Подгруппа 2В (n = 30) – прием иАПФ периндоприла (Перинева, ООО КРКА-РУС, Россия) в дозе 4 мг вечером и дигидропиридинового АК амлодипина (Нормодипин, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, Россия) в дозе 5 мг утром (рисунок 2).



Примечание: здесь и далее: АГ – артериальная гипертензия, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК – антагонисты кальция.

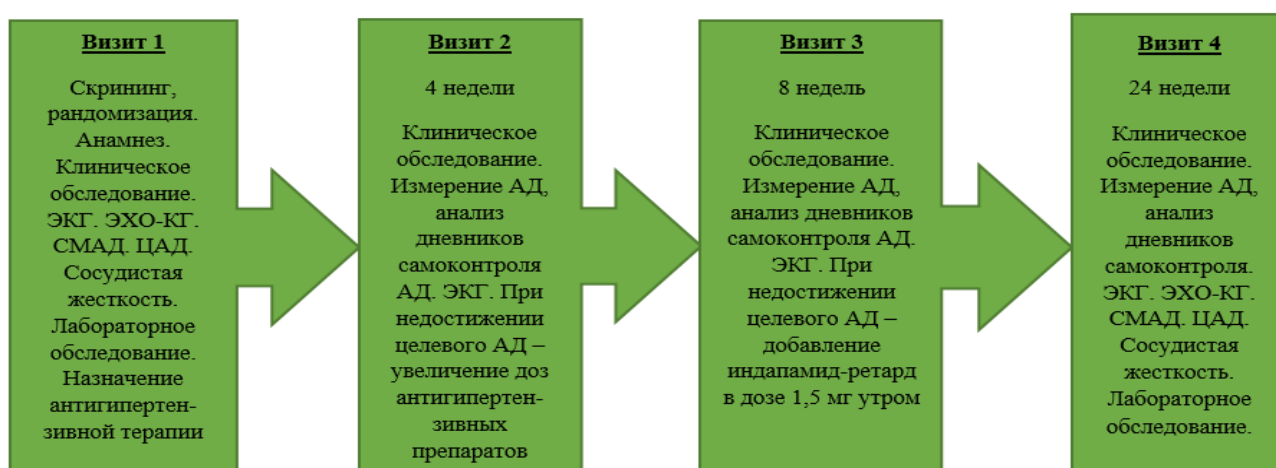
Рисунок 2 – Дизайн исследования

Динамика АД оценивалась через 4, 8 и 24 недели проводимой антигипертензивной терапии путем определения офисного АД и анализа дневников самоконтроля АД.

Через 4 недели, пациентам, у которых не были достигнуты целевые показатели АД (САД <140 мм.рт.ст. и ДАД <90 мм.рт.ст.) доза периндоприла увеличивалась до 8 мг, а амлодипина до 10 мг.

Через 8 недель, в случае сохранения превышения целевых показателей АД, пациентам назначался индапамид ретард (Арифон ретард, СЕРВЬЕ РУС, Россия): в подгруппе 1 А препарат был назначен 12 пациентам, в 1 Б – 8, в 1 В – 10, в 2 А – 10, в 2 Б – 6, в 2 В – 4. При сопоставлении данных, полученных при инструментальном обследовании, не было обнаружено статистически значимых различий между пациентами, получавшими и не принимавшими индапамид ретард.

Если в дальнейшем у пациентов показатели АД продолжали превышать целевые значения, выполнялась дополнительная коррекция антигипертензивной терапии с применением препаратов других групп (антагонисты минералокортикоидных, агонисты имидазолиновых рецепторов, β -адреноблокаторы и др.) и исключение из исследования: из подгруппы 1 А было исключено 4 пациента, 1 Б – 1, 1 В – 1, 2 А – 2, 2 Б – 1, 2 В – 0 (рисунок 3).



Примечание: ЭКГ – электрокардиография, ЭХО-КГ – эхокардиография, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ЦАД – центральное аортальное давление, АД – артериальное давление.

Рисунок 3 – Дизайн исследования (продолжение)

У всех участников исследования, достигших целевого уровня АД, через 24 недели повторно оценивались основные показатели периферического АД, СПАД, ЦАД, артериальной жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ, СКФ, которые сопоставлялись с исходными данными.

2.2. Методы исследования

Всем принявшим участие в исследовании пациентам изначально и через 24 недели назначенной антигипертензивной терапии проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее СМАД, с определением периферического АД, СПАД, ЦАД, артериальной жесткости, ЭХО-КГ с оценкой анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ.

1. Антропометрические показатели:

- Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение роста пациента к его весу: $\text{ИМТ} = \text{вес} / \text{рост}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}$. Диагностическими критериями ожирения I степени служили значения ИМТ от 30 до 34,9 кг/м², ожирения II степени – от 35 до 39,9 кг/м², ожирения III степени – более 40 кг/м² [59].

- Окружность талии измерялась в положении стоя, при помощи сантиметровой ленты, проходившей через точки, располагавшиеся строго по центру между гребнями подвздошных костей и нижних боковых краев ребер. Окружность талии, не превышавшая 94 см у мужчин и менее 80 см у женщин, считалась нормальной [59].

2. Лабораторные исследования выполнялись на цитологическом анализаторе UniCell DxH800 (BECKMAN COULTER) (США), биохимическом анализаторе AU-480 (BECKMAN COULTER) (США).

3. СКФ вычислялась на электронном калькуляторе по формуле СКД-EPI.

4. Электрокардиограмма регистрировалась в 12 отведениях на 6 канальном электрокардиографе Mortara ELI 250с (США).

5. СМАД выполнялось на аппарате BPLab® Vasotens (ООО «Петр Телегин», (Россия). Манжета подбиралась в зависимости от обхвата плеча на уровне средней его трети: взрослая плечевая средняя 28-40 см, взрослая плечевая большая 32-42 см, взрослая плечевая сверхбольшая 38-50 см. Манжета накладывалась на недоминирующую руку, с положением нижнего края на 2,5 см выше локтевого изгиба. Измерения АД осуществлялись каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут ночью. Время ночного сна определялось индивидуально, в соответствии с дневниковыми записями пациентов. Исследование признавалось успешным при получении 80% и более информативных измерений и при отсутствии перерывов в измерениях более 1 часа [50].

При проведении СМАД оценивались среднесуточные (сут), а также дневные (д) и ночные (н) показатели АД: САД, ДАД, среднее гемодинамическое АД (СрАД), среднее пульсовое давление (ПАД), скорость утреннего подъема (СУП) АД, величина утреннего подъема (ВУП) АД, ВАР АД, величина утреннего подъема АД по Карио. Верхними границами нормального АД являлись: 130/80 mmHg в течение суток, 135/85 mmHg в течение дня и 120/70 mmHg в период ночного сна [2, 10].

ВАР АД оценивалось в виде стандартного отклонения АД от средних показателей в разные временные периоды и считалась нормальной при значениях менее 15 и 14 mmHg в период бодрствования, 15 и 12 mmHg во время сна для САД и ДАД соответственно [75, 153].

Индекс времени (ИВ) нагрузки АД представлял собой процент измерений АД, превышавших нормальные показатели. ИВ для САД считался нормальным при превышении нормальных показателей менее чем в 20% измерений в дневные и менее 10% в ночные часы, для ДАД – менее 15% днем и менее 10% ночью. АГ считалась стабильной при $ИВ \geq 50\%$ в течение суток [75, 153].

Утренняя динамика АД определялась в фиксированном временном промежутке с 4 до 10 часов утра и считалась физиологической при САД < 56 mmHg и ДАД < 36 mmHg [2, 75, 153].

СУП АД считалась нормальной при САД < 10 mmHg/ч и для ДАД < 6 mmHg/ч [75, 153].

Под ПАД понималась разница между САД и ДАД.

Для оценки циркадного ритма АД использовался суточный индекс (СИ), вычислявшийся по формуле:

$$\text{СИ} = 100\% \times (\text{АД д} - \text{АД н}) / \text{АД д},$$

где АД_д – АД в дневное время, АД_н – АД во время ночного сна [75].

В зависимости от величины СИ выделялось 4 типа суточной кривой:

- «диппер» - величина СИ 10-20%, физиологический циркадный профиль, с достаточным снижением АД в ночное время;
- «нондиппер» - величина СИ от 0 до 10%, циркадный профиль с недостаточным снижением АД ночью;
- «найтпикер» - величина СИ менее 0%, циркадный профиль с превышением АД во время ночного сна в сравнении с дневными показателями;
- «овердиппер» - величина СИ более 20%, циркадный профиль с избыточным снижением АД в период ночного сна [153].

Определение ЦАД и оценка ригидности артериальной стенки выполнялись с помощью аппарата BPLab® (ООО «Петр Телегин», Россия), оснащенного программным комплексом Vasotens 24, позволяющим регистрировать искомые параметры в течение суток, а также в дневное и ночное время. Показатели ЦАД определялись не только в течение суток, но и отдельно в дневное (д) и ночное (н) время: САД в аорте (САДао_{сут}, САДао_д, САДао_н); ДАД в аорте (ДАДао_{сут}, ДАДао_д, ДАДао_н); среднее гемодинамическое АД в аорте (СрАДао_{сут}, СрАДао_д, СрАДао_н); ПАД в аорте (ПАДао_{сут}, ПАДао_д, ПАДао_н); индекс аугментации в аорте (ИАУао_{сут}, ИАУао_д, ИАУао_н); ИАУао, приведенный к ЧСС 75 уд/мин (ИАУао75_{сут}, ИАУао75_д, ИАУао75_н); амплификация пульсового давления (АПАД₂₄, АПАД_д, АПАД_н); длительность периода изгнания (ДПИ₂₄, ДПИ_д, ДПИ_н); индекс субэндокардиального кровотока (ИСК₂₄, ИСК_д, ИСК_н).

Жесткость артериальной стенки определялась в течение суток и включала в себя время распространения отраженной волны (tОВ, мс), скорость

распространения пульсовой волны в аорте ($V_{PW_{ao}}$, м/с), t_{OB} , V_{PW} , приведенные к САД 100 mmHg и ЧСС 60 уд/мин ($t_{OB_{пр}}$, $V_{PW_{ao_{пр}}}$), индекс аугментации (ИАУ, %), ИАУ, приведенный к ЧСС 75 уд/мин ($ИАУ_{пр}$), максимальная скорость нарастания АД (dP/dT).

В трактовке полученных результатов учитывались установленные нормы для некоторых показателей ЦАД и ригидности артериальной стенки (таблица 2) [1, 264].

Таблица 2 – Нормы показателей ЦАД и сосудистой жесткости в зависимости от возраста и пола

Возраст	Мужчины	Женщины
PWV_{ao} , м/с		
<34	7,9 (7,7-8,2)	7,8 (7,5-8,1)
35-49	8,6 (8,3-8,9)	8,3 (8,1-8,5)
50-64	9,5 (8,1-10,8)	8,3 (7,8-8,8)
>65	-	8,4 (7,6-9,2)
AI_x , приведенный к ЧСС 60, %		
<34	9 (5,5-24,7)	11,4 (3,9-18,8)
35-49	17,8 (9,04-26,6)	19,7 (9,4-30,2)
50-64	23,5 (-0,5-47,5)	27,1 (10,5-43,7)
>65	-	33,9 (8,9-58,9)
$САД_{ao}$, мм рт.ст.		
<34	107 (99,2-116,0)	103,2 (99,8-106,8)
35-49	104,8 (102,4-107,2)	103,6 (99,9-107,2)
50-64	114,6 (91,6-137,7)	112,6 (108,0-117,2)
>65	-	107,1 (93,1-121,1)
$ДАД_{ao}$, мм рт.ст.		
<34	71,4 (68,8-74,0)	70,4 (67,8-72,7)
35-49	72,8 (70,4-75,2)	69,8 (65,9-73,6)
50-64	81,1 (61,2-101,2)	73,9 (69,2-78,5)
>65	-	72,6 (67,6-77,6)

6. ЭХО-КГ производилось на аппарате Vivid S6 GE (США) с датчиком 3,25 МГц. Исследовались: конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась при помощи формулы, рекомендованной Американским обществом эхокардиографии: (American Society

of Echocardiography): $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6$, где ТЗСд – ТЗС ЛЖ в диастолу, ТМЖПд – ТМЖП в диастолу. Индекс (И) ММЛЖ вычисляли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела [60, 232].

Пороговые значения ИММЛЖ для диагностики ГЛЖ составляли 115 г/м² для мужчин и 95 г/м² для женщин. Для определения типа ремоделирования миокарда ЛЖ вычислялась относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ по формуле: $\text{ТМЖПд} + \text{ТЗС ЛЖд} / \text{КДР ЛЖ}$. Величина ИММЛЖ менее заданных пороговых значений и $\text{ОТС} < 0,43$ свидетельствовали о нормальной геометрии миокарда ЛЖ, при ИММЛЖ выше референсных значений и $\text{ОТС} < 0,43$ диагностировали эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ, а в случае увеличения ИММЛЖ и $\text{ОТС} > 0,43$ – концентрическую гипертрофию (КГ) ЛЖ. При нормальном ИММЛЖ и $\text{ОТС} > 0,43$ – концентрическое ремоделирование (КДР) ЛЖ [60, 232, 233].

7. С целью оценки солечувствительности выполнялась проба по В.И. Харченко: после исходного СМАД пациент придерживался 7-дневной низкосолевой диеты (употребление менее 2 г поваренной соли и до 1,5 л жидкости в сутки), в дальнейшем больной под контролем врача получал водно-солевую нагрузку в виде порции поваренной соли из расчета 220 мг/кг, растворенной в 150 мл дистиллированной воды. После употребления водно-солевого раствора выполнялось повторное СМАД, полученные результаты сопоставлялись с исходными. В случае повышения САД и/или ДАД на 5 и более mmHg пациенты считались СЧ, в иных случаях – СР [82].

8. Результаты обрабатывались при помощи программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Выборки сравнивались по количественным показателям в независимых группах при помощи U – критерия Манна-Уитни, в зависимых – с помощью критерия Вилкоксона, по качественным показателям – по критерию χ^2 в модификации Пирсона, Мак-Немара. Корреляционный анализ проводился при помощи вычисления коэффициента Спирмена. Объем необходимой выборки определялся по методике К.А. Отдельновой. Уровень статистической значимости составлял $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ И ЦЕНТРАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬРАЦИИ В ЗАВИСМОСТИ ОТ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Наличие солечувствительности считается неблагоприятным фактором течения АГ. Это объясняется повышением артериальной жесткости, периферического АД и ЦАД, ремоделированием миокарда ЛЖ, нарушением СПАД, ухудшением выделительной функции почек [160, 241, 265]. Данный комплекс патологических изменений носит полиэтиологический характер, чаще всего проявляется при стабильном повышенном потреблении поваренной соли СЧ пациентами с АГ [173, 206, 218]. При ограничении потребления поваренной соли СЧ пациентами напротив отмечается снижение периферического АД, ЦАД и артериальной жесткости [136, 145, 150]. Однако в недавно опубликованных научных работах была описана достаточно многочисленная группа пациентов с АГ, отличавшаяся повышением АД не на избыточное потребление поваренной соли, как СЧ больные, а напротив, на уменьшение ее поступления в организм – данный феномен получил название «парадоксальная солечувствительность» [180, 181, 239].

На сегодняшний день исследований, в полной мере направленных на сравнение показателей периферического АД, ЦАД, а также артериальной жесткости у СЧ и СР пациентов на фоне диеты с ограничением поваренной соли и после водно-солевой нагрузки, не проводилось.

В связи с вышеизложенным нами выполнен сравнительный анализ показателей периферического АД, СПАД, ЦАД, артериальной жесткости у СЧ и СР пациентов до и после водно-солевой нагрузки. Также сравнивались показатели

анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ и СКФ в группах СЧ и СР пациентов с АГ.

3.1 Особенности периферического артериального давления и его суточного профиля в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией до и после водно-солевой нагрузки

Из включенных в исследование 192 пациентов с АГ, после проведения пробы на солечувствительность по методике В.И. Харченко, 92 участника были отнесены к СЧ, в то время как 100 – к СР. Первым этапом стало сравнение результатов СМАД, полученных в обеих группах пациентов на фоне ограничения поваренной соли. Группы оказались сопоставимы и статистически незначимо различались по всем исследуемым параметрам периферического АД (таблица 3), что косвенным образом подтверждает данные литературы о положительной роли ограничения поваренной соли в терапии АГ у СЧ пациентов [145, 151, 180].

На фоне проведения пробы на солечувствительность участникам выполнялось повторное СМАД. В результате, у СЧ пациентов отмечался статистически значимый рост не только САД и ДАД, что и являлось критерием определения солечувствительности, но и большинства других показателей периферического АД как в течение суток, так и отдельно в дневные и ночные часы. При этом аналогичные показатели у СР пациентов не претерпели значимых изменений (таблица 4).

Наряду с показателями периферического АД после водно-солевой нагрузки у СЧ пациентов отмечалась большая ЧСС (см. таблицу 4), причем при межгрупповом сравнении разница также носила статистически значимый характер ($p < 0,05$). Полученные результаты подтверждают первостепенную значимость избыточного потребления поваренной соли в поддержании повышенных значений АД у СЧ пациентов, а также стимулирующее воздействие

хлорида натрия на симпатoadренaловую систему, проявляющуюся увеличением ЧСС [160, 241].

Таблица 3 – Параметры периферического АД по данным суточного мониторингирования у пациентов с АГ и различной солечувствительностью до проведения водно-солевой нагрузки

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	СР пациенты, (n=100)
САД(с), mmHg	146,2 (137,9-158,7)	145,1 (135,3-153,4)
САД(д), mmHg	149,6 (138,2-160,3)	146,1 (138,2-158,4)
САД(н), mmHg	134,5 (124,7-145,7)	132,8 (123,5-144,3)
ДАД(с), mmHg	89,2 (80,5-98,6)	88,4 (80,5-97,7)
ДАД(д), mmHg	96,3 (85,5-100,9)	94,2 (83,2-99,0)
ДАД(н), mmHg	82,4 (76,3-96,8)	80,8 (76,5-94,6)
СрАД(с), mmHg	110,8 (101,2-120,9)	109,0 (101,2-119,4)
СрАД(д), mmHg	110,5 (104,6-121,8)	110,4 (104,3-120,6)
СрАД(н), mmHg	102,7 (89,5-104,0)	101,3 (93,4-110,6)
ПАД(с), mmHg	54,4 (45,8-64,6)	54,9 (49,7-60,3)
ПАД(д), mmHg	54,2 (47,4-65,8)	55,8 (49,4-63,9)
ПАД(н), mmHg	53,2 (42,5-61,7)	52,8 (46,2-60,1)
Утренний подъем по Карио, mmHg	27,8 (20,2-36,4)	24,3 (16,1-32,3)
СУП САД, mmHg/h	19,6 (14,2-32,3)	18,7 (13,1-24,0)
СУП ДАД, mmHg/h	16,2 (11,3-25,6)	15,1 (12,0-22,4)
ВУП САД, mmHg	56,2 (44,4-54,3)	55,7 (44,6-74,1)
ВУП ДАД, mmHg	41,9 (36,5-52,5)	39,3 (32,1-48,4)
Вар САД(с), mmHg	14,5 (11,3-16,7)	14,1 (11,1-15,6)
Вар САД(д), mmHg	15,6(12,0-17,1)	15,3(13,2-17,5)
Вар САД(н), mmHg	13,4(9,6-16,2)	13,1(10,2-16,4)
Вар ДАД(с), mmHg	10,1(8,5-12,0)	9,5(7,4-11,3)
Вар ДАД(д), mmHg	10,6(9,3-12,1)	10,2(8,2-12,6)
Вар ДАД(н), mmHg	9,3(7,2-11,4)	9,5(7,4-12,5)
ЧСС, уд/мин	69,0 (66,2-74,1)	70,6 (64,5-77,8)

Таблица 4 – Параметры периферического АД по данным суточного мониторингирования у пациентов с АГ и различной солечувствительностью после водно-солевой нагрузки

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	Δ, %	СР пациенты, (n=100)	Δ, %
САД(с), mm Hg	154,6 (144,2-165,0)	5,3**	144,3 (139,1-152,2)	-0,8
САД(д), mm Hg	158,1 (146,5-169,6)	5,7**	149,3 (139,9-155,4)	2,1
САД(н), mm Hg	140,8 (128,1-156,6)	5,0**	130,4 (124,1-141,2)	-1,8
ДАД(с), mm Hg	92,3 (86,6-98,4)	3,6*	86,3 (75,3-93,4)	-2,4
ДАД(д), mm Hg	98,2 (88,5-102,6)	2,1	88,2 (79,3-96,7)	0,3
ДАД(н), mm Hg	85,5 (79,3-89,5)	3,8*	78,0 (70,1-88,2)	-3,4
СрАД(с), mm Hg	116,5 (110,2-122,6)	4,4**	108,2 (99,1-117,4)	-0,7
СрАД(д), mm Hg	118,8 (109,5-124,7)	7,5**	111,3 (102,5-121,8)	0,9
СрАД(н), mm Hg	107,7 (97,5-117,5)	5,1**	98,2 (89,3-107,9)	-1,4
ПАД(с), mm Hg	59,5 (51,0-72,5)	8,8**	53,4 (47,1-61,3)	-2,2
ПАД(д), mm Hg	59,7 (51,5-72,8)	9,1**	55,1 (49,2-61,4)	1,4
ПАД(н), mm Hg	59,3 (49,5-69,0)	10,6**	51,4 (45,3-60,6)	-2,7
Утренний подъем по Карио, mm Hg	30,1 (22,2-38,4)	6,4*	24,1 (15,2-32,0)	-0,8
СУП САД, mm Hg/h	20,3 (16,7-34,1)	0,3	18,2 (12,5-24,8)	-1,4
СУП ДАД, mm Hg/h	16,8 (11,0-25,2)	0,7	15,6 (12,1-22,7)	2,9
ВУП САД, mm Hg	56,5 (44,3-55,5)	0,2	54,7 (42,1-62,3)	-1,4
ВУП ДАД, mm Hg	40,4 (36,3-52,5)	-2,8	39,1 (32,2-48,4)	-0,4
Вар САД(с), mm Hg	16,7 (12,1-18,5)	9,3*	13,1 (11,5-15,2)	-4,6
Вар САД(д), mm Hg	17,5 (14,0-19,3)	10,4**	15,1 (12,2-17,6)	-1,1
Вар САД(н), mm Hg	14,2 (11,2-16,5)	5,7*	13,5 (10,6-15,9)	2,9
Вар ДАД(с), mm Hg	11,0 (9,2-13,5)	7,2*	9,4 (7,0-11,2)	0,2
Вар ДАД(д), mm Hg	13,3 (10,1-15,5)	10,8**	10,2 (9,1-12,4)	-0,1
Вар ДАД(н), mm Hg	11,2 (8,5-13,9)	11,4**	9,4 (7,5-12,6)	0
ЧСС, уд/мин	73,5 (66,2-76,4)	6,8*	68,3 (64,2-72,4)	-3,2

Примечание: здесь и далее - Δ% - разница (в %) между показателями до и после водно-солевой нагрузки, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ для различий по сравнению с исходными показателями.

При проведении анализа СПАД в зависимости от солечувствительности выяснилось, что у 68% СР пациентов наблюдался физиологический профиль «диппер», характеризующийся снижением АД во время ночного сна на 10-20%, в то время как у СЧ больных аналогичный тип суточной кривой выявлялся лишь в 56,5% случаев.

При проведении анализа СПАД в зависимости от солечувствительности выяснилось, что у 68% СР пациентов наблюдался физиологический профиль «диппер», характеризующийся снижением АД во время ночного сна на 10-20%, в то время как у СЧ больных аналогичный тип суточной кривой выявлялся лишь в 56,5% случаев. При этом вариант «нондиппер», при котором в ночное время АД снижалось менее чем на 10%, регистрировался в 32,6% случаев против 25% у СР больных.

Кроме этого, у 10,9% СЧ пациентов АД во время ночного сна оказалось выше, чем в дневное время (СПАД «найтпикер»), тогда как у больных без повышенной чувствительности к соли его частота составила лишь 7%. Тип «овердиппер», при котором АД в период ночного сна снижалось более чем на 20%, служил критерием исключения из исследования и на начальном этапе отсутствовал (рисунок 4).

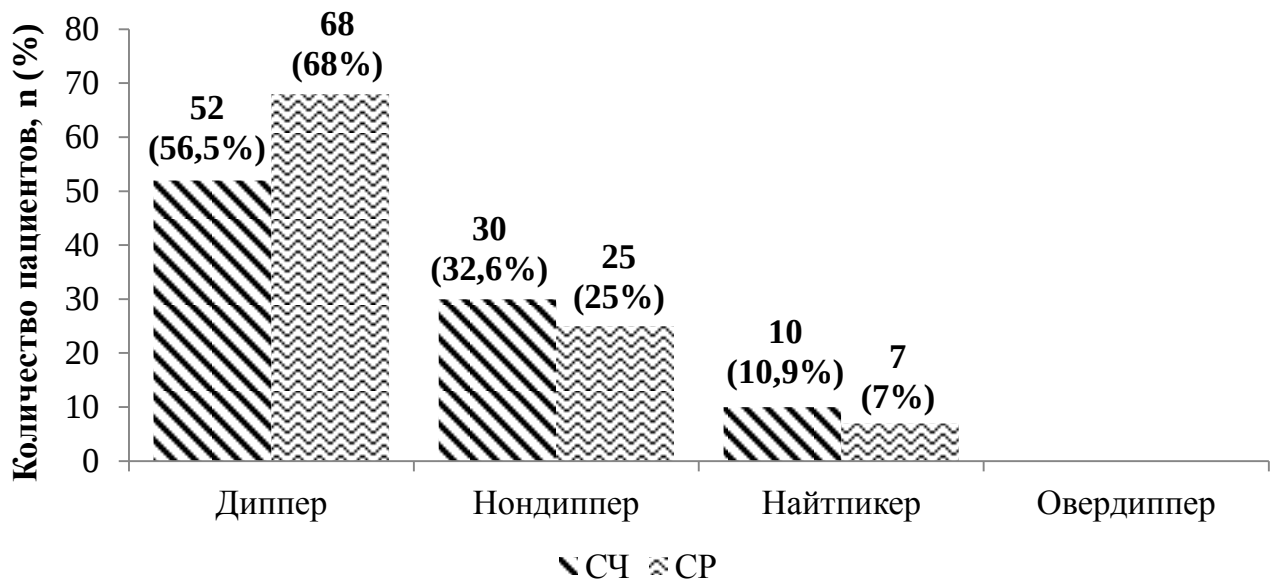


Рисунок 4 – Типы суточных профилей АД у СЧ и СР пациентов с АГ до лечения

Таким образом, на начальном этапе обследования больных не было выявлено существенной межгрупповой разницы по показателям периферического АД. Однако после водно-солевой нагрузки среди СЧ пациентов, в отличие от СР, наблюдалось не только закономерное повышение САД, ДАД, являвшихся критериями отбора пациентов в солечувствительную группу, но и СрАД, ПАД в течение суток, а также отдельно в дневное и ночное время. Причем по большинству из этих показателей разница оказалась статистически значимой ($p < 0,05$). Кроме того, обращали на себя внимание большие значения утреннего подъема АД по Карио, ВарСАД, ВарДАД и ЧСС, при этом разница также носила статистически значимый характер ($p < 0,05$).

Важно и то, что среди СЧ пациентов, в сравнении с СР, чаще регистрировались патологические СПАД – «нондиппер» и «найтпикер». Это, как известно, свидетельствует о более неблагоприятном течении заболевания и повышенных рисках развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

3.2 Особенности центрального аортального давления и жесткости артериальной стенки в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией до и после водно-солевой нагрузки

Аналогично сравнению показателей периферического АД до и после водно-солевой нагрузки в группах СЧ и СР пациентов выполнялось сопоставление данных ЦАД. При этом не было выявлено существенных различий по основным параметрам независимо от солечувствительности. Исключение составили ИАУ75 и ДПИ75, которые в течение суток, а также отдельно в дневное и ночное время, оказались выше среди СР пациентов ($p < 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 – Параметры ЦАД по данным суточного мониторингирования у пациентов с АГ и различной солечувствительностью до проведения водно-солевой нагрузки

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	СР пациенты, (n=100)
САДао(с), mm Hg	129,1 (121,2-141,0)	131,3 (122,2-145,9)
САДао(д), mm Hg	131,3 (124,5-144,6)	134,1 (125,2-147,3)
САДао(н), mm Hg	119,5 (112-130,5)	123,3 (112,4-134,2)
ДАДао(с), mm Hg	86,9 (79,2-93,3)	90,0 (79,1-97,8)
ДАДао(д), mm Hg	91,1 (81,5-98,7)	95,5 (83,2-100,6)
ДАДао(н), mm Hg	77,3 (69,4-84,6)	78,2 (71,7-91,0)
СрАДао(с), mm Hg	107,4 (101,6-118,4)	109,2 (101,4-119,5)
СрАДао(д), mm Hg	110,7 (104,5-121,0)	112,1 (104,4-125,3)
СрАДао(н), mm Hg	97,0 (89,5-104,0)	101,2 (92,7-110,1)
ПАДао(с), mm Hg	42,5 (36,6-52,4)	43,3 (38,4-51,5)
ПАДао(д), mm Hg	42,7 (35,4-50,5)	42,1 (36,5-50,2)
ПАДао(н), mm Hg	44,8 (34,4-51,6)	43,6 (39,7-51,1)
ИАУ 75(с), %	7,2 (-3,5-27,4)	21,6 (6,5-29,3)**
ИАУ 75(д), %	6,2 (-4,4-24,5)	21,5 (4,2-29,1)**
ИАУ 75(н), %	23,0 (3,0-43,3)	33,6 (16,8-49,3)*
ДПИ 75(с), мс	317,3 (304,5-334,8)	330,1 (311,3-345,4)**
ДПИ 75(д), мс	316,8 (299,1-334,5)	328,5 (309,6-344,2)*
ДПИ 75(н), мс	324,5 (293,4-349,6)	344,2 (314,0-365,3)*
АПАД 75(с),%	133,1 (128,7-138,3)	131,2 (128,1-133,9)
АПАД 75(д),%	133,0 (128,8-140,1)	132,6 (128,5-135,3)
АПАД 75(н),%	130,4 (124,2-134,6)	128,7 (125,6-132,0)
ИСК 75(с),%	118,1 (107,9-130,0)	121,4 (110,3-133,2)
ИСК 75(д),%	119,5 (106,4-131,7)	121,8 (108,1-134,3)
ИСК 75(н),%	122,5 (106,7-153,4)	127,0 (99,2-148,1)

Примечание: - * - $p < 0,05$, для различий при межгрупповом сравнении

Динамика основных показателей ЦАД среди СЧ пациентов после нагрузки солью была аналогичной изменениям, произошедшим со значениями периферического АД. Такие гемодинамически значимые параметры, как САДао,

ДАДао, СрАДао, ПАДао повысились не только в течение суток, но и отдельно в дневное и ночное время, причем в своем большинстве разница носила статистически значимый характер ($p < 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 – Параметры ЦАД по данным суточного мониторингирования у пациентов с АГ и различной солечувствительностью после водно-солевой нагрузки

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	Δ , %	СР пациенты, (n=100)	Δ , %
САДао(с), mm Hg	137,2 (129,1-149,3)	6,4**	129,4 (120,1-143,3)	-1,4
САДао(д), mm Hg	140,5 (130,8-151,6)	6,8**	132,1 (122,9-144,2)	-1,5
САДао(н), mm Hg	130,0 (121,2-144,3)	8,4**	121,0 (110,3-133,7)	-1,6
ДАДао(с), mm Hg	90,5 (82,1-98,5)	4,4*	87,7 (77,3-95,1)	-2,2
ДАДао(д), mm Hg	92,6 (82,8-102,6)	1,8	90,1 (81,2-98,3)	-4,4
ДАДао(н), mm Hg	82,4 (73,5-91,6)	6,7*	79,5 (68,3-88,5)	1,5
СрАДао(с), mm Hg	113,5 (107,1-120,9)	6,9**	107,9 (99,1-117,2)	-1,2
СрАДао(д), mm Hg	118,3 (109,5-124,4)	7,6**	111,2 (102,1-121,2)	0,3
СрАДао(н), mm Hg	104,3 (97,5-117,7)	8,1**	98,0 (89,1-108,3)	-2,8
ПАДао(с), mm Hg	45,5 (40,4-55,6)	7,6**	42,0 (36,1-49,9)	-2,7
ПАДао(д), mm Hg	44,5 (39,6-54,8)	6,1*	41,2 (35,2-48,8)	-1,2
ПАДао(н), mm Hg	49,2 (40,1-57,5)	9,8**	42,3 (37,2-49,4)	-3,4
ИАУ 75(с), %	14,5 (0,5-36,7)	5,4	21,1 (7,1-29,3)	1,1
ИАУ 75(д), %	13,6 (-0,4-33,4)	5,8	23,0 (7,1-31,0)	3,1
ИАУ 75(н), %	31,2 (9,1-49,4)	5,9	31,2 (17,1-46,6)	-1,8
ДПИ 75(с), мс	321,5 (308,2-329,4)	2,7	334,2 (315,7-347,2)	2,1
ДПИ 75(д), мс	319,2 (305,3-336,8)	1,8	332,2 (313,9-346,2)	3,2
ДПИ 75(н), мс	332,6 (311,5-336,1)	2,9	341,4 (316,3-355,3)	1,7
АПАД 75(с),%	131,2 (128,2-136,3)	-1,8	131,6 (129,1-134,7)	1,1
АПАД 75(д),%	132,6 (129,0-137,5)	-0,7	131,4 (128,9-135,1)	-0,8
АПАД 75(н),%	127,0 (123,1-132,3)	-2,8	128,5 (125,7-132,6)	0,2
ИСК 75(с),%	122,5 (110,3-135,7)	3,1	122,0 (111,3-133,0)	1,2
ИСК 75(д),%	122,5 (110,4-135,3)	3,8	124,1 (114,2-135,5)	2,9

Продолжение таблицы 6

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	Δ , %	СР пациенты, (n=100)	Δ , %
ИСК 75(н),%	128,3 (100,1-145,5)	2,5	127,6 (106,2-172,3)	0,2

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после водно-солевой нагрузки, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ для различий по сравнению с исходными показателями.

Увеличение ЦАД в ответ на водно-солевую нагрузку у СЧ больных дополнительно подчеркивает роль как самого солечувствительного профиля, так и избыточного потребления соли, в неблагоприятных изменениях центральной гемодинамики. В это же время, исходно меньшие величины аналогичных параметров СР пациентов менялись незначительно и разнонаправленно, изменения показателей до и после водно-солевой нагрузки оказались статистически незначимыми.

Учитывая малозначимое влияние краткосрочных изменений периферического и центрального АД на структуру сосудистой стенки и, соответственно, артериальную жесткость, на начальном этапе ее оценка выполнялась однократно – на фоне ограничения поваренной соли. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Параметры сосудистой жесткости у пациентов с АГ и различной солечувствительностью

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	СР пациенты, (n=100)
tОВ, мс	121,1 (113,2-127,5)	123,0 (115,6-132,2)
tОВпр, мс	130,1 (121,2-140,4)	137,6 (126,2-146,0)*
ВПВ _{ао} , м/с	11,1 (10,2-12,3)	11,2 (10,1-11,7)
ВПВ _{ао} пр, м/с	10,2 (9,0-11,2)*	9,3 (9,2-10,4)
ААСІ	0,47 (0,36-0,57)	0,47 (0,38-0,56)
ИАУ, %	-5,2 (-26,1-8,6)	-6,0 (-19,3-11,7)
ИАУпр, %	-11,5 (-27,2-2,8)	-8,3 (-26,0-5,2)
dP/dt, мм.рт.ст./с	591,5 (462,2-717,0)	583,2 (478,4-705,6)

Примечание: - * - $p < 0,05$, для различий при межгрупповом сравнении.

Для группы СЧ пациентов была характерна большая жесткость артериальной стенки, что проявлялось меньшим $tOV_{пр}$ и большей $V_{ПВ_{ао}}_{пр}$ ($p < 0,05$). Остальные показатели при межгрупповом сравнении статистически значимо не различались.

3.3 Анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка и скорость клубочковой фильтрации в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией

Наряду с изучением показателей СМАД, всем пациентам, в соответствии с дизайном исследования, выполнялось ЭХО-КГ. Ключевые параметры, демонстрирующие анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Основные эхокардиографические показатели у пациентов с АГ и различной солечувствительностью

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	СР пациенты, (n=100)
ТМЖП, мм	12,11 (11,3-13,25)*	11,2 (10,5-13,4)
ТЗС ЛЖ, мм	10,2 (9,3-11,4)	10,4 (9,0-11,6)
ИММЛЖ, г/м ²	109,5 (94,7-124,4)**	98,2 (86,7-116,6)
ММЛЖ, г	216,1 (185,9-253,3)**	191,4 (162,4-237,7)
КДР ЛЖ, мм	50,2 (47,5-53,0)*	48,0 (46,3-51,1)
КСР ЛЖ, мм	35,2 (32,1-36,9)	33,8 (31,7-38,2)
КДО ЛЖ, мл	118,2 (102,4-135,3)**	106,9 (92,1-124,2)
КСО ЛЖ, мл	41,3 (37,4-49,1)	41,0 (33,1-48,0)
ОТС	0,45 (0,4-0,5)	0,45 (0,4-0,49)
ФВ ЛЖ, %	60,6 (54,5-66,2)	61,4 (56,1-67,7)
ЛП, мм	40,1 (36,8-42,2)*	38,0 (35,9-41,3)

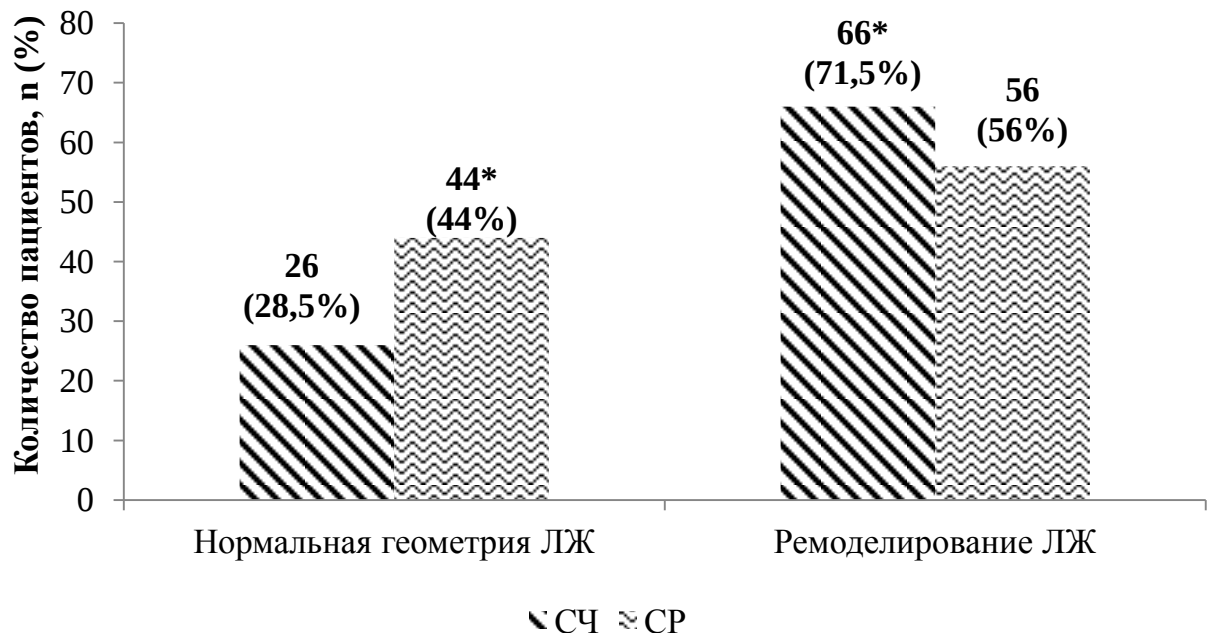
Примечание: - * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ для различий при межгрупповом сравнении.

Как видно из таблицы 8, ключевые показатели, характеризующие анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ, оказались выше у СЧ пациентов. Так, ИММЛЖ, ММЛЖ, КДО ЛЖ превысили аналогичные значения у СР пациентов на 10,3%, 11,4%, 9,3% ($p<0,01$), ТМЖП и КДР ЛЖ на 8,3 и 4% соответственно ($p<0,05$).

Полученные результаты согласуются с данными литературы о большей распространенности гипертрофии миокарда ЛЖ у СЧ пациентов [130, 197].

Кроме этого, среди СЧ больных с АГ признаки ремоделирования миокарда ЛЖ встречались чаще – в 71,5% случаев, тогда как у СР пациентов – в 56% ($p<0,05$) (рисунок 5).

Нельзя не отметить, что у пациентов с положительной реакцией на водно-солевую нагрузку чаще регистрировались такие прогностически неблагоприятные типы ремоделирования миокарда ЛЖ как КГЛЖ и ЭГЛЖ, причем разница по встречаемости последней у СЧ пациентов, в сравнении с СР больными, оказалась статистически значимой ($p<0,05$) (рисунок 6).

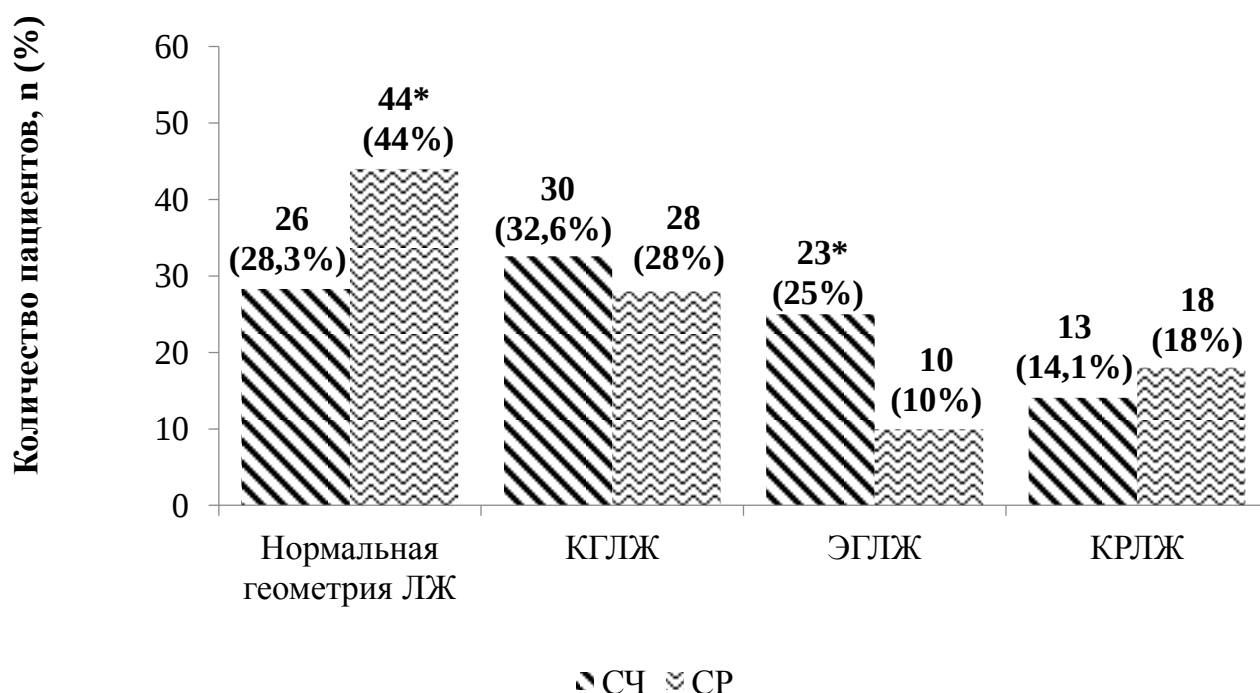


Примечание: - * - $p<0,05$ для различий при межгрупповом сравнении.

Рисунок 5 – Частота ремоделирования ЛЖ (КГЛЖ, ЭГЛЖ, КРЛЖ) у СЧ и СР пациентов с АГ до лечения

Так, КГЛЖ среди СЧ пациентов встречалась в 32,6% случаев, ЭГЛЖ – в 25%. В это же время, имеющая меньшее патофизиологическое значение КРЛЖ было зарегистрировано лишь у 14,3% СЧ пациентов.

В отличие от СЧ больных, среди СР пациентов большее распространение получило КРЛЖ, имеющее меньшее прогностическое значение и чаще наблюдающееся на начальных этапах ремоделирования ЛЖ [43].



Примечание: - * - $p < 0,05$ для различий при межгрупповом сравнении.

Рисунок 6 – Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у СЧ и СР пациентов с АГ до лечения

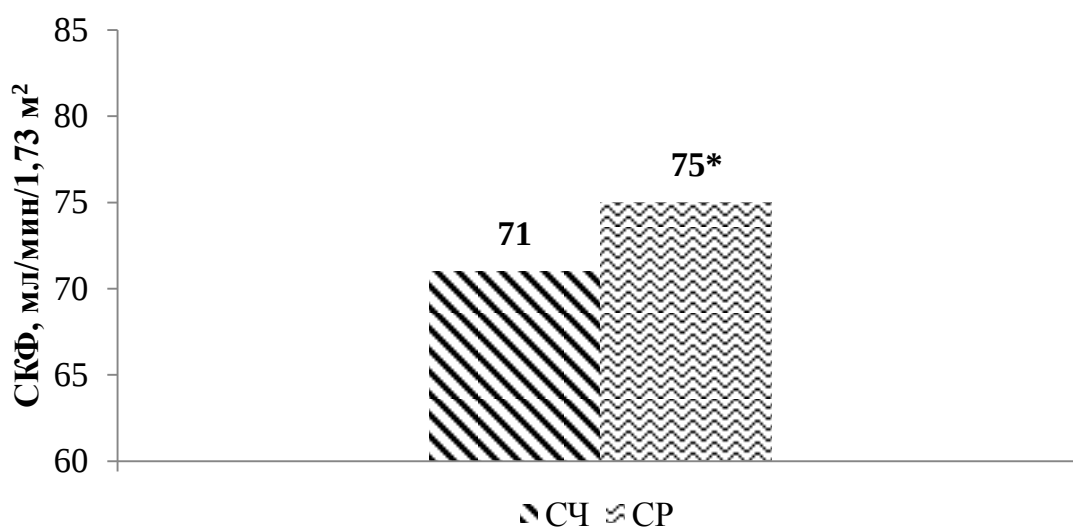
Как уже упоминалось выше, при анализе показателей ЦАД у СР пациентов обращали на себя внимание большие значения ДПИ75. Была предположена взаимосвязь продолжительности систолы ЛЖ с выраженностью его гипертрофии. Первым этапом определялась корреляционная связь между ИММЛЖ, ММЛЖ, с одной стороны, и ДПИ75 – с другой. В результате, выявлена обратная корреляционная зависимость между этими показателями ($p < 0,05$). Кроме того, установлена прямая корреляционная связь между ИММЛЖ, ММЛЖ и tОВпр. ($p < 0,05$), а также обратная корреляция между аналогичными показателями анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ и VПВ_{ао}пр. ($p < 0,05$). Наряду с

этим, обнаружена прямая корреляция между ДПИ75 и $t_{ОВпр.}$, а также обратная между ДПИ75 и $V_{ПВ_{аопр.}}$.

Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что продолжительность систолы ЛЖ, которая в нашей работе оценивалась по значению ДПИ75, зависит не только от выраженности его гипертрофии, но и от жесткости артериальной стенки. Влияние степени гипертрофии ЛЖ на скорость пульсовой волны представляется весьма вероятной, однако данная проблема выходит за рамки нашей работы и может явиться предметом самостоятельного исследования.

С целью оценки функции почек, а также для дальнейшего анализа безопасности и нефропротективной направленности изучаемых схем антигипертензивной терапии, на начальном этапе исследования всем пациентам определялась СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

Среди СР пациентов СКФ оказалась выше чем у СЧ на 5,3% – 75 мл/мин/1,73м² против 71 мл/мин/1,73м². Причем при межгрупповом сравнении разница оказалась статистически значимой ($p < 0,05$) (рисунок 7), что соответствует имеющимся данным литературы [97, 190, 200, 234, 275, 280] и подчеркивает важную роль почечного звена в формировании солечувствительности.



Примечание: *- $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Рисунок 7 – Скорость клубочковой фильтрации у СЧ и СР пациентов с АГ до лечения

3.4 Особенности артериального и центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки, анатомо-функциональных изменений миокарда левого желудочка, скорости клубочковой фильтрации в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией, определяемой в ночное время

В ходе анализа результатов пробы на солечувствительность по методике В.И. Харченко, у большинства пациентов выявлялась однонаправленная динамика АД как в течение суток в целом, так и отдельно в дневное и ночное время. Однако у 22 больных, отнесенных к СР в связи с отсутствием повышения САД и/или ДАД в течение суток на 5 и более мм рт.ст., наблюдалось изолированное повышение АД в ночное время, а у 12 СЧ пациентов, напротив, в ночное время АД не повышалось. С учетом большого внимания, уделяемого в последнее время показателям АД во время ночного сна, было принято решение наряду со стандартным распределением, сформировать группы СЧ и СР пациентов на основании динамики ночного АД после предшествующей водно-солевой нагрузки. Учитывая ночную динамику АД 102 пациента отнесены к СЧ ночью (СЧн), а 90 пациентов к СР ночью (СРн). Группы значительно не отличались по возрастным и антропометрическим параметрам.

Аналогично вышеописанным результатам для СЧ и СР пациентов, на начальном этапе исследования между СЧн и СРн группами не было отмечено достоверных различий по большинству показателей, характеризующих периферическое АД. Исключение составили ДАД(д) и утренний подъем по Карио, оказавшиеся выше у СЧн пациентов ($p < 0,05$) (таблица 9).

После водно-солевой нагрузки у СЧн пациентов, аналогично СЧ, отмечен рост основных показателей периферического АД, причем разница по большинству из них оказалась статистически значимой (таблица 10). Исследуемые параметры не только превышали аналогичные значения среди СЧ больных, но и в большей степени увеличивались после пробы по В.И. Харченко.

Таблица 9 – Параметры периферического АД по данным суточного мониторингирования у СЧн и СРн пациентов с АГ до проведения водно-солевой нагрузки

Показатель	СЧн пациенты, (n=102)	СРн пациенты, (n=90)
САД(с), mm Hg	146,2 (138,1-155,4)	140,5 (136,6-148,2)
САД(д), mm Hg	154,0 (142,4-160,2)	143,6 (138,9-157,8)
САД(н), mm Hg	133,6 (124,9-146,1)	130,1 (123,2-140,3)
ДАД(с), mm Hg	89,1 (80,4-94,1)	87,5 (75,0-94,7)
ДАД(д), mm Hg	95,2 (86,9-100,3)*	86,0 (78,1-96,8)
ДАД(н), mm Hg	80,5 (76,2-88,8)	78,2 (72,3-86,6)
СрАД(с), mm Hg	109,1 (102,4-119,3)	105,7 (100,2-115,1)
СрАД(д), mm Hg	112,5 (106,8-124,3)	110,6 (102,2-118,0)
СрАД(н), mm Hg	99,1 (90,4-107,9)	98,1 (91,2-108,5)
ПАД(с), mm Hg	54,6 (46,7-64,2)	54,1 (48,5-63,8)
ПАД(д), mm Hg	56,5 (47,0-65,7)	55,2 (49,0-64,1)
ПАД(н), mm Hg	52,2 (43,0-61,3)	52,5 (47,5-62,7)
Утренний подъем по Карио, mm Hg	29,0 (22,1-38,1)*	24,2 (16,3-30,1)
СУП САД, mm Hg/h	20,5 (16,0-32,5)	17,1 (12,2-24,3)
СУП ДАД, mm Hg/h	16,3 (11,1-25,4)	15,3 (12,1-22,4)
ВУП САД, mm Hg	58,2 (44,3-62,1)	54,9 (44,1-73,8)
ВУП ДАД, mm Hg	42,0 (36,5-52,2)	39,5 (32,1-48,2)
Вар САД(с), mm Hg	15,4 (11,2-16,0)	14,3 (11,1-15,6)
Вар САД(д), mm Hg	16,5 (12,3-17,9)	16,2 (13,6-17,7)
Вар САД(н), mm Hg	13,2 (9,1-16,3)	13,6 (10,8-15,9)
Вар ДАД(с), mm Hg	10,1 (8,4-12,2)	10,4 (7,5-11,3)
Вар ДАД(д), mm Hg	10,2 (9,0-12,3)	10,4 (8,2-12,4)
Вар ДАД(н), mm Hg	9,3 (7,6-11,2)	9,5 (7,2-12,2)
ЧСС, уд/мин	76,0 (66,5-82,3)	72,2 (64,3-76,7)

Примечание: *- $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

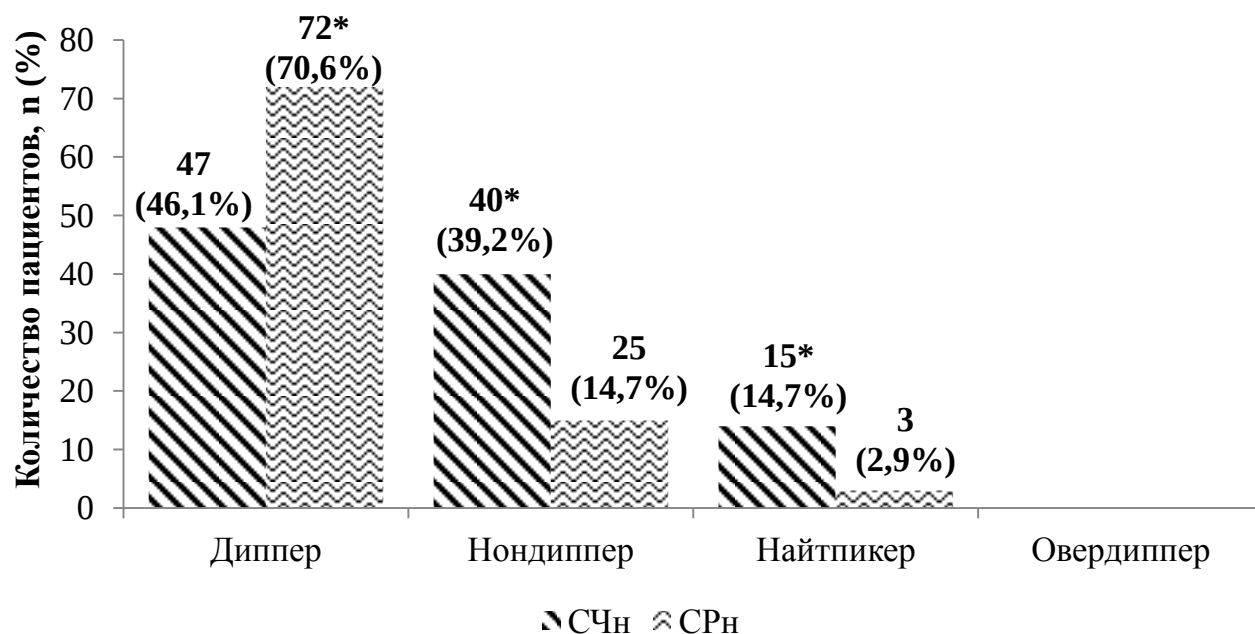
Таблица 10 – Параметры периферического АД по данным суточного мониторингирования у СЧн и СРн пациентов с АГ после проведения водно-солевой нагрузки

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	Δ, %	СР пациенты, (n=100)	Δ, %
САД(с), mm Hg	156,1 (144,2-166,9)	6,8**	135,8 (128,0-146,5)	-3,6
САД(д), mm Hg	164,5 (156,4-172,6)	6,4**	141,3 (131,2-151,4)	-2,2
САД(н), mm Hg	148,6 (134,9-159,3)	10,5**	127,8 (122,1-134,2)	-1,9
ДАД(с), mm Hg	98,0 (87,9-105,4)	9,7**	81,3 (74,7-90,3)	-2,2
ДАД(д), mm Hg	102,5 (90,5-107,1)	7,9**	84,0 (78,2-93,1)	-1,3
ДАД(н), mm Hg	89,8 (78,7-96,9)	10,2**	72,6 (68,1-79,2)	-3,4
СрАД(с), mm Hg	114,6 (108,3-124,1)	7,1**	105,5 (97,3-112,1)	0,2
СрАД(д), mm Hg	117,9 (110,0-126,2)	5,5*	109,3 (101,2-117,0)	-0,6
СрАД(н), mm Hg	106,5 (99,1-120,4)	7,8**	94,5 (87,4-102,2)	-1,2
ПАД(с), mm Hg	57,6 (49,9-67,1)	5,4*	54,3 (47,2-61,0)	1,1
ПАД(д), mm Hg	59,7 (51,1-68,2)	5,0*	55,3 (47,1-61,4)	1,5
ПАД(н), mm Hg	58,1 (48,3-69,2)	7,2*	51,5 (45,4-60,6)	-0,8
Утренний подъем по Карио, mm Hg	32,1 (22,3-38,4)	8,2*	22,0 (14,1-28,3)	-0,6
СУП САД, mm Hg/h	24,2 (15,9-36,2)	9,8**	16,1 (10,3-22,0)	-1,3
СУП ДАД, mm Hg/h	17,8 (11,0-26,5)	6,2	14,3 (12,5-20,2)	-1,9
ВУП САД, mm Hg	59,2 (44,1-64,5)	2,1	52,3 (40,1-60,3)	-1,6
ВУП ДАД, mm Hg	42,0 (36,2-54,3)	-0,4	35,8 (30,2-46,3)	-2,9
Вар САД(с), mm Hg	18,2 (13,1-18,6)	6,2*	13,3 (10,9-15,4)	-4,2
Вар САД(д), mm Hg	19,1 (15,4-20,5)	10,5**	13,8 (12,1-16,8)	-6,8*
Вар САД(н), mm Hg	16,2 (11,5-17,6)	5,4*	13,3 (10,4-16,7)	-2,2
Вар ДАД(с), mm Hg	11,5 (9,0-13,4)	4,2*	9,1 (7,3-11,2)	0,9
Вар ДАД(д), mm Hg	13,3 (10,0-15,6)	7,7*	10,2 (9,1-11,8)	-0,2
Вар ДАД(н), mm Hg	12,5 (9,4-14,0)	11,9**	9,3 (7,5-11,6)	0,1
ЧСС, уд/мин	80,6 (72,3-89,7)	6,8*	70,4 (66,2-76,4)	-3,4

Примечание: *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ при межгрупповом сравнении.

Обратная тенденция была отмечена среди СРн пациентов: после водно-солевой нагрузки периферическое АД не только не увеличилось, но в большинстве случаев, в сравнении с исходными показателями, становилось меньше, причем в случае ВарСАД (д) разница оказалась статистически значимой. Данное наблюдение также может объясняться описанным в 2022 г. феноменом «обратной солечувствительности», при котором в ответ на ограничение в рационе поваренной соли, показатели периферического АД парадоксальным образом повышаются, а при повышении потребления NaCl – снижаются [181, 239].

Прогностически неблагоприятные СПАД также имели большее распространение среди СЧн больных: патологический профиль «нондиппер» регистрировался в 39,2% случаев, а «найтпикер» – в 14,7%, что значимо отличалось от соответствующих показателей в группе СРн больных: 14,7% и 2,9% соответственно. В это же время профиль «диппер» чаще регистрировался среди СРн пациентов: 70,6% против 46,1% в СЧн группе (рисунок 8).



Примечание: *- $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Рисунок 8 – Типы суточных профилей АД у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения

При сопоставлении СПАД в группах, сформированных по результатам классической пробы В.И. Харченко и образованных по результатам динамики

ночного АД, при сохранении основных тенденций, наблюдалось несколько отличий: среди СЧн пациентов, в сравнении с СЧ, оказалось меньше больных с физиологическим профилем «диппер» – 46,1% против 56,5%, большее распространение получили патологические типы: «нондиппер» - 39,2% против 32,6%, «найтпикер» – 14,7% против 10,9% соответственно (см. рисунок 8).

Среди СРн пациентов, в сравнении с СР больными, чаще имел место профиль «диппер» – 70,6% против 68%, в то время как пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время было 14,7% против 25%, а вариант «найтпикер» встречался лишь в 2,9% случаев против 7% среди СР больных.

При сопоставлении значений ЦАД среди СЧн и СРн пациентов, статистически значимые различия обнаруживались по таким показателям, как ДПИ75 в течение суток, отдельно в дневной период и во время ночного сна ($p < 0,01$), тогда как остальные показатели носили сопоставимый характер (таблица 11).

Таблица 11 – Параметры ЦАД по данным суточного мониторинга у СЧн и СРн пациентов с АГ до проведения водно-солевой нагрузки

Показатель	СЧн пациенты, (n=102)	СРн пациенты, (n=90)
САДао(с), mm Hg	132,1 (123,3-144,0)	126,9 (121,2-136,3)
САДао(д), mm Hg	133,9 (127,1-147,2)	130,5 (123,1-140,2)
САДао(н), mm Hg	125,4 (111,2-133,3)	121,5 (113,1-130,8)
ДАДао(с), mm Hg	89,1 (81,2-96,4)	86,1 (77,7-95,2)
ДАДао(д), mm Hg	92,5 (85,0-100,1)	88,3 (80,2-98,4)
ДАДао(н), mm Hg	78,2 (70,4-85,3)	76,1 (68,8-87,4)
СрАДао(с), mm Hg	109,2 (102,1-119,4)	104,9 (100,1-115,0)
СрАДао(д), mm Hg	112,5 (106,4-124,1)	110,0 (102,1-118,3)
СрАДао(н), mm Hg	98,7 (90,1-107,2)	97,8 (90,9-108,3)
ПАДао(с), mm Hg	43,3 (36,1-51,0)	42,5 (37,4-52,2)
ПАДао(д), mm Hg	42,8 (35,1-49,7)	42,0 (36,1-51,3)
ПАДао(н), mm Hg	43,5 (35,2-51,2)	42,5 (39,1-52,2)
ИАУ 75(с), %	12,1 (-1,2-28,3)	17,5 (2,6-27,7)

Продолжение таблицы 11

Показатель	СЧн пациенты, (n=102)	СРн пациенты, (n=90)
ИАУ 75(д), %	10,0 (-3,5-28,1)	17,6 (2,1-29,8)
ИАУ 75(н), %	23,5 (3,1-45,2)	32,3 (14,1-46,0)
ДПИ 75(с), мс	316,3 (304,2-333,4)	332,5 (312,1-345,2)**
ДПИ 75(д), мс	315,2 (301,0-335,2)	328,5 (309,7-343,2)**
ДПИ 75(н), мс	329,1 (293,3-349,4)	344,5 (316,1-368,3)**
АПАД 75(с),%	132,9 (129,7-138,3)	130,8 (128,6-134,5)
АПАД 75(д),%	133,2 (129,3-140,1)	131,7 (128,2-135,6)
АПАД 75(н),%	130,3 (125,2-133,9)	127,8 (126,1-132,3)
ИСК 75(с),%	124,2 (112,2-135,0)	118,1 (105,2-130,6)
ИСК 75(д),%	121,2 (111,3-135,2)	118,4 (107,1-128,2)
ИСК 75(н),%	127,6 (106,3-154,3)	123,0 (99,5-147,1)

Примечание: *- $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

В отличие от СРн пациентов, после водно-солевой нагрузки по В.И. Харченко, в СЧн группе наблюдалось повышение большинства показателей ЦАД, по ряду из них разница оказалась статистически значимой (таблица 12).

Более высокие показатели ЦАД у СЧн пациентов после нагрузочной пробы свидетельствуют о дополнительном риске поражения «органов-мишеней», и в первую очередь прогрессировании процессов ремоделирования миокарда ЛЖ, а также усугублении ХБП [108].

Как видно из таблицы 13, такие показатели сосудистой жесткости как $V_{PB_{ao}}$, $V_{PB_{ao_{пр}}}$ и AASI оказались выше, а $t_{ОВ_{пр}}$ – ниже у СЧн пациентов в сравнении с СРн, причем межгрупповые различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$), что наряду с повышенными показателями ЦАД свидетельствует о большей сосудистой жесткости и скорости распространения пульсовой волны у данной категории пациентов и демонстрирует повышенный риск поражения артериальной стенки как «органа-мишени» артериальной гипертензии.

Таблица 12 – Параметры ЦАД по данным суточного мониторинга у СЧн и СРн пациентов с АГ после проведения водно-солевой нагрузки

Показатель	СЧ пациенты, (n=92)	Δ, %	СР пациенты, (n=100)	Δ, %
САДао(с), mm Hg	138,1 (128,2-146,5)	7,8**	128,3 (120,5-134,0)	1,2
САДао(д), mm Hg	140,3 (131,4-151,5)	6,7*	129,8 (121,2-138,6)	-0,7
САДао(н), mm Hg	134,1 (122,2-144,3)	6,9*	116,1 (108,4-125,1)	-3,1
ДАДао(с), mm Hg	94,7 (88,3-102,5)	8,9**	83,0 (75,9-93,5)	-2,7
ДАДао(д), mm Hg	97,6 (89,0-105,1)	5,9*	86,6 (80,4-96,1)	-1,8
ДАДао(н), mm Hg	88,4 (76,7-93,8)	11,7**	72,5 (66,0-82,3)	-3,7
СрАДао(с), mm Hg	114,5 (108,1-124,3)	5,2*	105,2 (97,1-112,3)	1,0
СрАДао(д), mm Hg	118,2 (110,1-126,3)	4,8*	109,0 (101,3-117,7)	-0,8
СрАДао(н), mm Hg	105,9 (99,2-119,8)	7,3**	94,8 (87,1-102,6)	-3,1
ПАДао(с), mm Hg	47,5 (42,0-54,1)	6,1*	42,5 (36,3-50,2)	0,1
ПАДао(д), mm Hg	47,3 (39,4-52,7)	3,1	41,7 (35,3-49,2)	-0,7
ПАДао(н), mm Hg	48,6 (39,1-57,2)	6,6*	41,8 (38,1-47,3)	-0,2
ИАУ 75(с), %	17,6 (4,4-33,6)	4,1	20,3 (4,4-30,7)	2,4
ИАУ 75(д), %	14,1 (5,8-32,4)	4,4	20,0 (6,3-31,5)	0,9
ИАУ 75(н), %	30,6 (11,2-48,9)	4,7	30,7 (16,4-50,2)	-1,5
ДПИ 75(с), мс	321,8 (308,3-349,4)	2,7	336,2 (319,6-347,4)	2,4
ДПИ 75(д), мс	318,7 (306,2-345,7)	1,1	334,0 (315,7-346,6)	1,9
ДПИ 75(н), мс	331,3 (309,0-355,3)	0,7	341,1 (325,3-356,4)	-0,7
АПАД 75(с),%	131,0 (128,2-135,6)	-0,4	131,8 (129,4-135,3)	-1,3
АПАД 75(д),%	132,1 (129,4-136,3)	-1,2	131,5 (129,2-135,5)	0
АПАД 75(н),%	127,8 (123,2-132,9)	-2,9	128,1 (125,5-132,3)	1,2
ИСК 75(с),%	124,5 (112,1-135,7)	0,2	120,3 (108,2-129,6)	1,4
ИСК 75(д),%	123,6 (111,2-136,5)	1,3	122,1 (108,3-134,5)	2,1
ИСК 75(н),%	130,0 (103,5-150,4)	3,4	125,3 (86,4-155,2)	1,9

Примечание: *- p<0,05, **-p<0,01 при межгрупповом сравнении.

Таблица 13 – Параметры сосудистой жесткости у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения

Показатель	СЧн пациенты, (n=102)	СРн пациенты, (n=90)
tOB, мс	121,2 (111,9-130,3)	123,7 (120,1-132,4)
tOBпр, мс	130,5 (121,0-141,6)	138,2 (126,0-150,3)*
ВПВ _{ао} , м/с	11,2 (10,5-11,4)*	10,7 (10-11,5)
ВПВ _{ао} пр, м/с	10,1 (9,0-11,2)*	9,1 (8,3-10,7)
AASI	0,51 (0,43-0,59)*	0,46 (0,36-0,56)
ИАУ, %	-6,5 (-27,0-8,3)	-1,1 (-18,3-15,1)
ИАУпр, %	-12,1 (-27,4-2,0)	-6,3 (-26,3-10,4)
dP/dt, мм.рт.ст./с	594,5 (475,0-704,1)	572,8 (464,5-739,7)

Примечание: *- p<0,05 при межгрупповом сравнении.

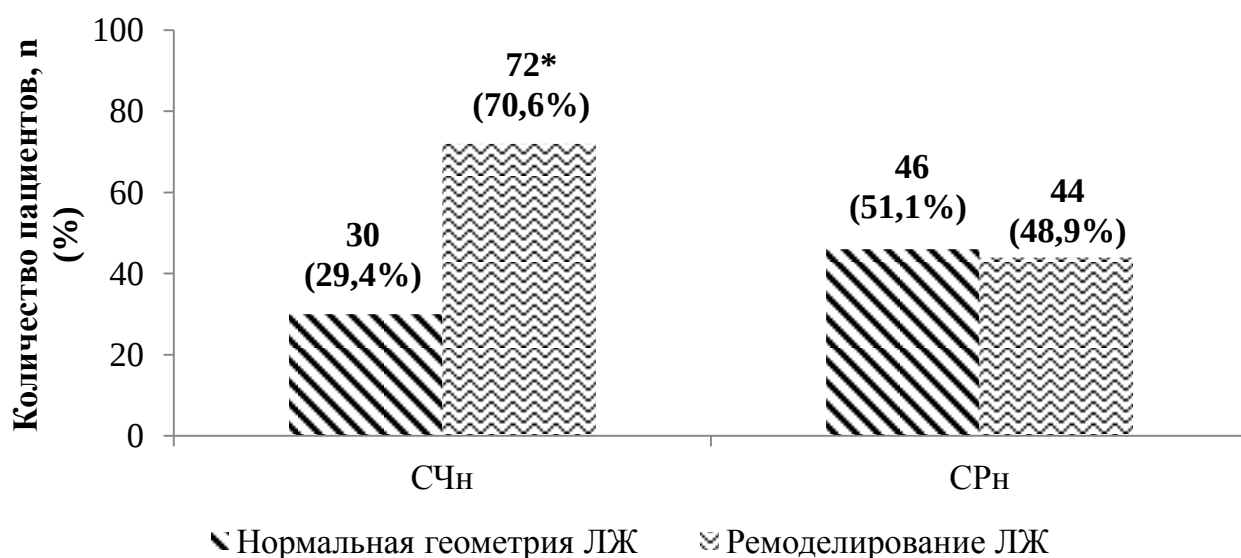
При межгрупповом сравнении обращали на себя внимание статистически значимые различия по основным показателям, отражающим анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ (таблица 14).

Таблица 14 – Основные эхокардиографические показатели у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения

Показатель	СЧн пациенты, (n=102)	СРн пациенты, (n=90)
ТМЖП, мм	12,5 (11,0-13,6)**	11,1 (10,3-12,1)
ТЗС ЛЖ, мм	10,6 (9,2-12,4)**	9,8 (8,9-10,4)
ИММЛЖ, г/м ²	111,4 (96,3-127,5)**	93,0 (83,3-106,7)
ММЛЖ, г	232,8 (196,0-268,4)**	179,5 (162,3-208,2)
КДР ЛЖ, мм	51,1 (48,0-53,0)**	48,4 (45,2-50,1)
КСР ЛЖ, мм	35,2 (33,1-36,5)**	33,2 (30,8-34,9)
КДО ЛЖ, мл	124,0 (108,3-135,3)**	107,1 (92,4-118,3)
КСО ЛЖ, мл	42,5 (38,5-50,2)**	38,8 (32,4-47,5)
ОТС	0,46 (0,41-0,5)	0,44 (0,39-0,49)
ФВ ЛЖ, %	64,5 (60,2-67,4)	62,0 (59,1-67,8)
ЛП, мм	40,3 (37,2-42,5)**	37,3 (34,9-40,0)

Примечание: *- p<0,05, **- p<0,01 при межгрупповом сравнении.

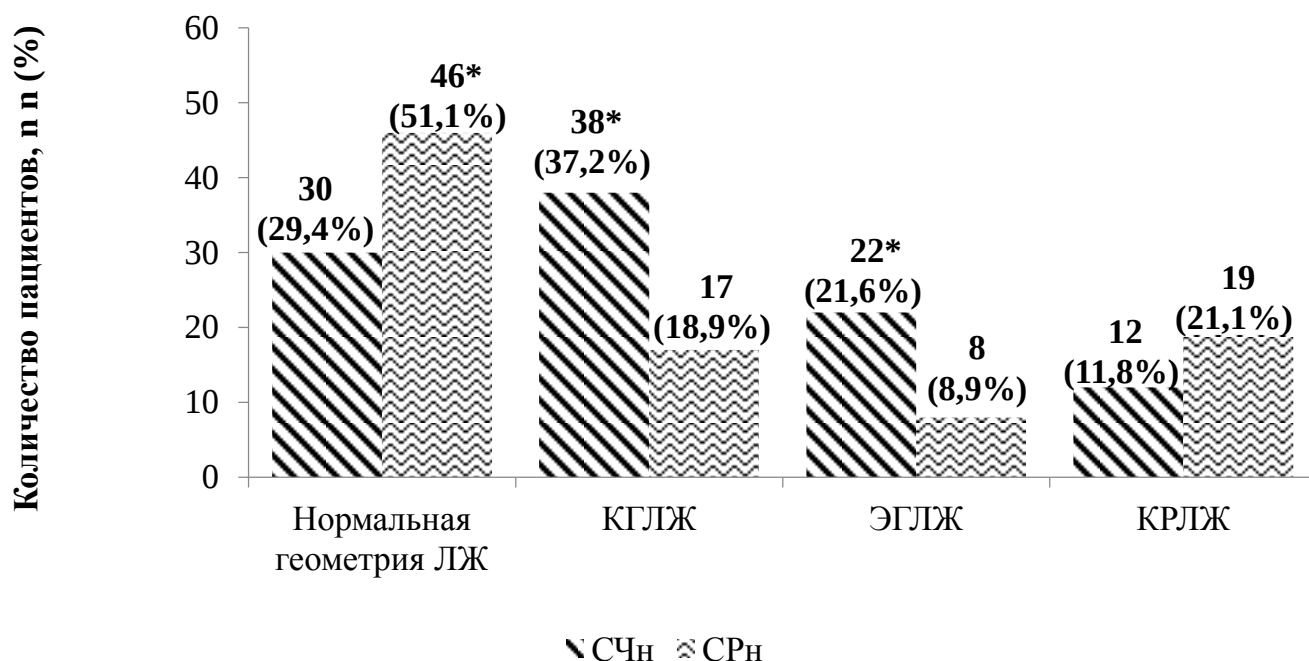
Важно, что у СЧн пациентов ключевые параметры оказались выше не только в сравнении с СРн, но и с СЧ лицами. В то же время аналогичные показатели у СРн больных были ниже, чем у СР. Кроме того, среди СЧн пациентов с АГ чаще наблюдалось ремоделирование миокарда ЛЖ – в 70,6% случаев, в то время как у СРн – в 48,9%, причем разница при межгрупповом сравнении оказалась статистически значимой ($p < 0,05$). При этом практически у половины СРн больных (51,1%) геометрия ЛЖ оставалась нормальной (рисунок 9).



Примечание: *- $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Рисунок 9 – Частота ремоделирования ЛЖ (КГЛЖ, ЭГЛЖ, КРЛЖ) у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения

Среди СЧн больных большее распространение получили такие прогностически неблагоприятные типы ремоделирования миокарда ЛЖ, как КГЛЖ и ЭГЛЖ: в 37,2% и 22% случаев, против 18,9% и 8,9% у СРн больных соответственно ($p < 0,05$) (рисунок 10). Полученные межгрупповые различия по распространенности наиболее патологических типов ремоделирования миокарда ЛЖ позволяют предполагать важную роль профиля солечувствительности в их формировании.

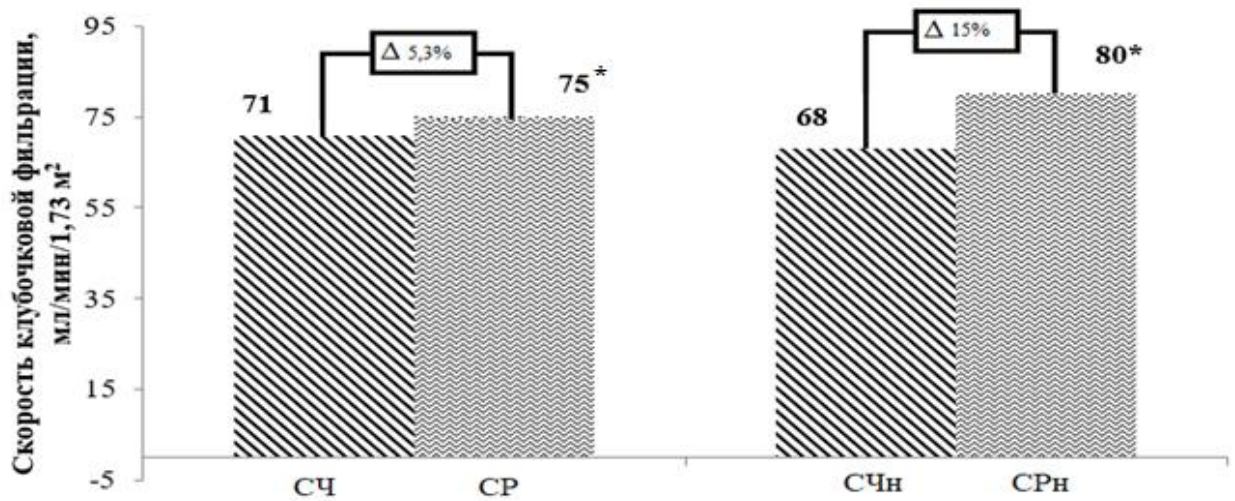


Примечание: *- $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Рисунок 10 – Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения

В то же время, для СРн больных было характерно большее распространение нормальной геометрии ЛЖ: в 51,1% случаев против 29,4% у СЧн пациентов, а также имеющего меньшее прогностическое значение КРЛЖ: в 21,1% случаев против 11,8% у СЧн больных. Таким образом, можно констатировать статистически значимые различия в распространенности ремоделирования миокарда ЛЖ между группами СЧ и СР пациентов, солечувствительность которых определялась путем оценки динамики АД после водно-солевой нагрузки в ночное время.

Наряду с изменениями анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ, у СЧн пациентов отмечалось снижение экскреторной функции почек в сравнении с СРн больными. Так, если у СР пациентов СКФ была выше чем у СЧ на 5,3% (75 мл/мин/1,73 м² против 71 мл/мин/1,73м²), то у СРн и СЧн пациентов эта же разница составила 15% (80 мл/мин/1,73 м² против 68 мл/мин/1,73 м² соответственно) (рисунок 11).



Примечание: *- $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Рисунок 11 – Сравнение скорости клубочковой фильтрации у СЧ и СР, СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения

Исходя из приведенных выше первичных данных и результатов пробы с водно-солевой нагрузкой, становится очевидным, что СЧ пациенты с АГ на фоне употребления избыточного количества поваренной соли имеют более высокие показатели периферического АД, ЦАД, артериальной жесткости. Кроме этого, среди них большее распространение имели патологические типы СПАД («нондиппер» и «найтпикер»). Для этой категории характерны изменения, свидетельствующие о ремоделировании миокарда ЛЖ с большей частотой регистрации ее прогностически неблагоприятных типов: КГЛЖ и ЭГЛЖ.

Кроме всего вышеперечисленного, у СЧ пациентов, в сравнении с СР, отмечалась меньшая СКФ, что может свидетельствовать о повреждении почек как «органа-мишени», а также являться одним из важных звеньев формирования солечувствительности [257].

В это же время, изменения основных показателей периферического и центрального АД, сосудистой жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ, экскреторной функции почек оказались наиболее выраженными в группе пациентов с положительной реакцией на водно-солевую нагрузку, сформированной на основании анализа солечувствительности в ночное время.

На рисунках 12 и 13 схематически представлены основные клинические признаки СЧ и СР пациентов с АГ, сформированные на основании данных литературы и результатов нашего исследования [6, 33, 67, 74, 178, 180, 211], которые могут быть использованы в реальной клинической практике.

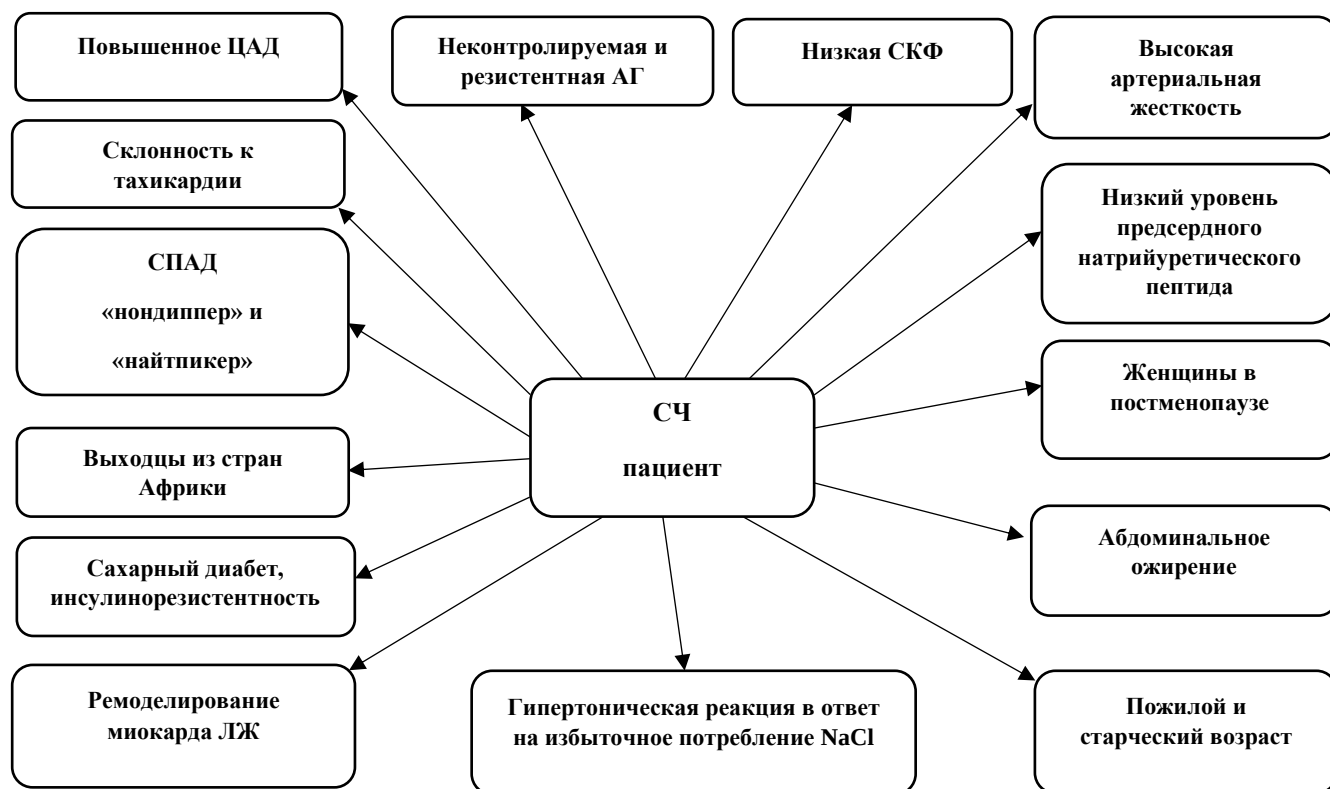


Рисунок 12 – Основные клинические признаки СЧ пациентов с АГ

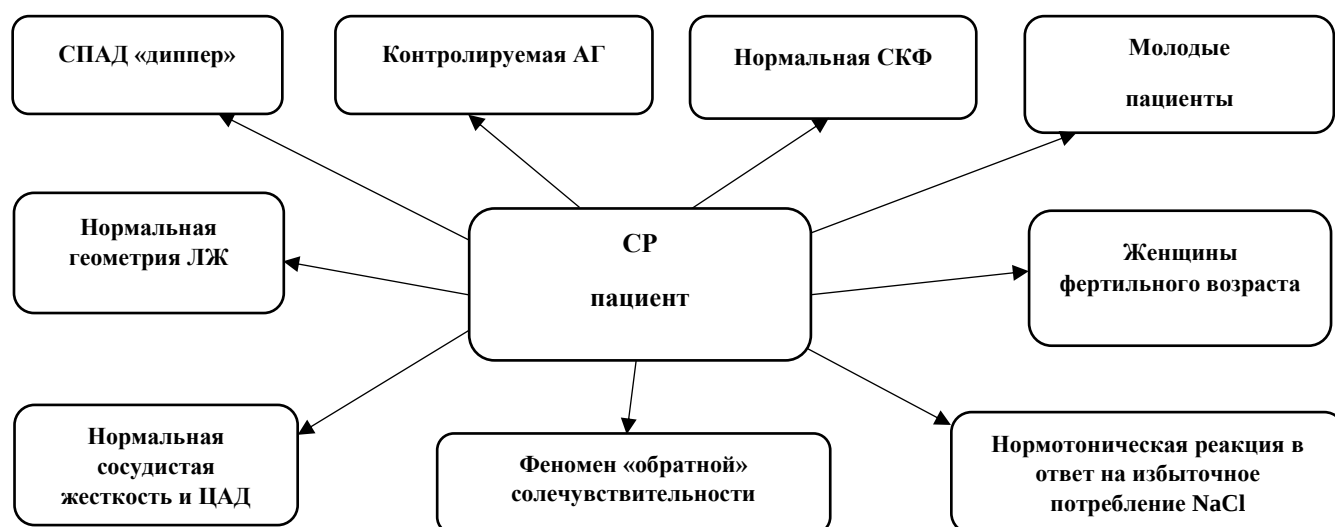


Рисунок 13 – Основные клинические признаки СР пациентов с АГ

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СХЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Применение периндоприла и амлодипина в составе комбинированной антигипертензивной терапии считается высокоэффективным в контроле АГ [21, 22, 31, 32, 41, 46, 47, 64, 71, 93, 212]. Рациональность данной комбинации обусловлена воздействием на различные звенья патогенеза АГ, что ведет к большему снижению АД в отсутствие роста количества побочных эффектов.

В таких крупных исследованиях, как MAPES [144, 162-164, 255] и Nygia [115, 144, 163-165], посвященных хронофармакотерапии АГ, было продемонстрировано снижение не только среднесуточного, но и ночного АД при условии назначения как минимум одного из антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном. Исследователи отметили нормализацию СПАД (тип «диппер») у большинства участников исследования, уменьшение необходимых для достижения целевого АД доз препаратов, значимое снижение рисков не только сердечно-сосудистой заболеваемости, но и смертности. В ряде других исследований продемонстрирована эффективность хронофармакотерапевтических схем, как при приеме иАПФ [127, 176, 220], так и дигидропиридинового АК [94, 135, 220] непосредственно перед ночным сном. Однако остается открытым вопрос об эффективности различных комбинаций препаратов и приоритетных схемах хронофармакотерапии АГ в зависимости от солечувствительности.

В связи с этим нами проведен сравнительный анализ антигипертензивной и вазопротективной эффективности различных хронофармакотерапевтических схем, включавших иАПФ периндоприл и дигидропиридиновый АК амлодипин.

4.1 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации периндоприла и амлодипина при приеме обоих препаратов в утренние часы в зависимости от солечувствительности пациентов

Антигипертензивные эффекты комбинации периндоприла и амлодипина при приеме в утренние часы изучены у 32 СЧ (группа 1 А) и 36 СР пациентов (группа 2 А). Через 4 недели лечения периндоприлом (4 мг/сутки) и амлодипином (5 мг/сутки) по результатам офисного АД и дневников амбулаторного самоконтроля целевой уровень был достигнут у 10 СЧ (31,2%) и 16 СР (44,4%) участников исследования. Остальным больным доза периндоприла и амлодипина удваивалась до 8 мг/сутки и 10 мг/сутки соответственно. По прошествии 8 недель фармакотерапии целевых значений АД достигли 22 (68,7%) СЧ и 26 (72,2%) СР пациентов. Оставшимся больным, не достигшим целевых значений АД, к лечению добавлялся индапамид ретард в дозе 1,5 мг в утреннее время. Через 24 недели обследования из 32 СЧ пациентов целевого уровня АД достигли 28 (87,5%), а из 36 СР – 34 (94,4%). Средняя суточная доза периндоприла у пациентов с положительной пробой на солечувствительность составила 6,75 мг, амлодипина 8,5 мг, у СР – 6,2 мг и 7,8 мг соответственно. Участникам, не достигшим целевого уровня АД, проводилась дальнейшая коррекция терапии с использованием антигипертензивных препаратов других групп (спиронолактон, моксонидин, бисопролол) и они исключались из дальнейшего анализа.

На фоне использования периндоприла и амлодипина в утренние часы у СЧ пациентов отмечалось снижение показателей периферического АД (таблица 15). Однако нельзя не отметить неравномерность этого снижения в течение суток: наиболее значимое уменьшение показателей наблюдалось в дневное время, тогда как в период ночного сна аналогичные параметры изменялись незначительно, а межгрупповые различия перестали быть статистически значимыми. Также обращало на себя внимание увеличение ЧСС на 4,8% на фоне 24 недель антигипертензивной терапии в 1 А группе.

Таблица 15 – Динамика показателей периферического АД у пациентов 1 А и 2 А групп через 24 недели лечения

Показатели	Группа 1 А		Δ, %	Группа 2 А		Δ, %
	До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)		До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)	
САД(с), mm Hg	144,2 (136,7-153,1)	130,2 (119,3- 133,4)	-11,6**	143,8 (134,4-150,1)	125,2 (117,3- 131,7)	-12,4**
САД(д), mm Hg	150,4 (139,3-158,7)	132,2 (122,1- 134,8)	-10,4**	148,2 (137,1-154,6)	129,1 (118,2- 137,4)	-8,2**
САД(н), mm Hg	133,0 (118,5-139,8)	124,3 (112,1- 127,7)	-4,5*	132,2 (112,6-138,3)	118,1 (108,8- 126,2)	-8,4*
ДАД(с), mm Hg	88,4 (77,9-94,2)	78,5 (71,0-84,2)	-10,3*	86,8 (80,1-93,9)	76,4 (67,5-80,5)	-8,5*
ДАД(д), mm Hg	94,6 (82,9-102,2)	78,5 (71,0-84,2)	-11,2**	94,8 (80,1-98,9)	76,4 (67,5-80,5)	-5,6*
ДАД(н), mm Hg	83,2 (76,4-88,1)	73,5 (63,6-81,1)	-3,5	82,2 (77,4-89,8)	76,3 (72,6-80,7)	-3,2
СрАД(с), mm Hg	108,5 (99,7-116,3)	101,2 (92,6- 106,2)	-9,3*	107,2 (100,1-114,6)	95,4 (89,5- 102,3)	-10,7**
СрАД(д), mm Hg	108,9 (102,5-117,7)	100,3 (95,2- 108,8)	-10,7**	108,8 (102,2-117,0)	102,1 (98,3-112,6)	-5,2*
СрАД(н), mm Hg	98,5 (86,1-105,5)	92,0 (88,3-102,0)	-4,1	99,7 (86,5-106,6)	89,3 (82,2-96,4)	-5,6*
ПАД(с), mm Hg	54,3 (44,4-59,1)	50,2 (43,6-58,4)	-2,3	55,5 (44,3-60,2)	47,3 (44,6-56,7)	-6,5*
ПАД(д), mm Hg	54,3 (45,2-60,5)	50,7 (43,5-58,2)	-4,4	56,2 (47,6-60,5)	52,1 (45,2-58,4)	-2,2
ПАД(н), mm Hg	54,5 (40,2-60,8)	49,1 (43,9-57,7)	-3,3	54,3 (39,6-58,3)	45,1 (41,3-56,7)	-3,5*
Утренний подъем по Карио, mm Hg	25,2 (18,5-35,6)	21,5 (13,5-31,1)	-10,5	26,2 (18,8-37,4)	18,3 (12,7-28,2)	-10,0*
СУП САД, mm Hg/h	20,3 (13,3-33,8)	18,9 (13,2-34,6)	-0,2	20,1 (13,0-34,4)	18,5 (12,2-32,7)	-1,8
СУП ДАД, mm Hg/h	18,1 (10,2-25,6)	14,5 (10,3-26,7)	-10,6*	18,3 (11,1-25,7)	13,0 (10,1-22,4)	-10,5*
ВУП САД, mm Hg	51,2 (44,3-62,1)	46,0 (38,3-58,4)	-10,7*	51,2 (44,4-62,3)	45,4 (38,1-54,5)	-7,4
ВУП ДАД, mm Hg	39,3 (33,5-51,9)	33,2 (27,1-45,4)	-16,5*	39,1 (33,2-52,1)	34,2 (28,6-44,2)	-8,4

Продолжение таблицы 15

Показатели	Группа 1 А		Δ , %	Группа 2 А		Δ , %
	До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)		До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)	
Вар САД(с), mm Hg	14,5 (11,2-16,3)	14,2 (10,3-15,7)	-3,7	14,0 (11,1-15,5)	13,2 (10,1-14,7)	-2,7
Вар САД(д), mm Hg	15,6 (12,1-17,3)	14,2 (11,1-16,5)	-4,2	15,2 (13,5-17,6)	14,6 (12,8-16,2)	-3,3
Вар САД(н), mm Hg	13,8 (9,6-16,1)	12,2 (9,4-15,3)	-3,7	13,5 (10,0-16,4)	10,2 (8,6-12,5)	-7,2
Вар ДАД(с), mm Hg	10,0 (8,5-12,1)	9,9 (8,2-11,3)	0	10,6 (7,7-11,3)	8,5 (7,2-10,4)	-4,7
Вар ДАД(д), mm Hg	10,5 (9,2-12,4)	10,1 (8,6-11,7)	-2,3	10,5 (8,2-12,3)	9,1 (7,9-11,0)	-2,4
Вар ДАД(н), mm Hg	9,3 (7,6-11,7)	9,0 (6,5-10,4)	-0,5	9,9 (7,2-12,9)	9,3 (7,1-11,7)	-0,5
ЧСС, уд/мин	78,0 (70,3-85,9)	82,4 (76,2-88,6)	4,8*	80,3 (72,1-86,3)	82,4 (74,3-86,1)	2,8

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

В отличие от СЧ пациентов, среди СР больных (группа 2 А) было зарегистрировано более равномерное снижение изученных параметров в разные временные промежутки.

На рисунке 14 представлены типы СПАД у пациентов 1 А группы до и после 24 недель антигипертензивной терапии. С учетом преимущественного снижения показателей периферического АД в дневное время и незначительного уменьшения в период ночного сна, количество больных с профилем «диппер» среди СЧ больных на фоне лечения стало меньше на 18,7%, в то время как число участников исследования с патологическими профилями «нондиппер» и «найтпикер» выросло. Профиль «овердиппер» через 24 недели терапии не развивался ни у одного из наблюдавшихся пациентов.

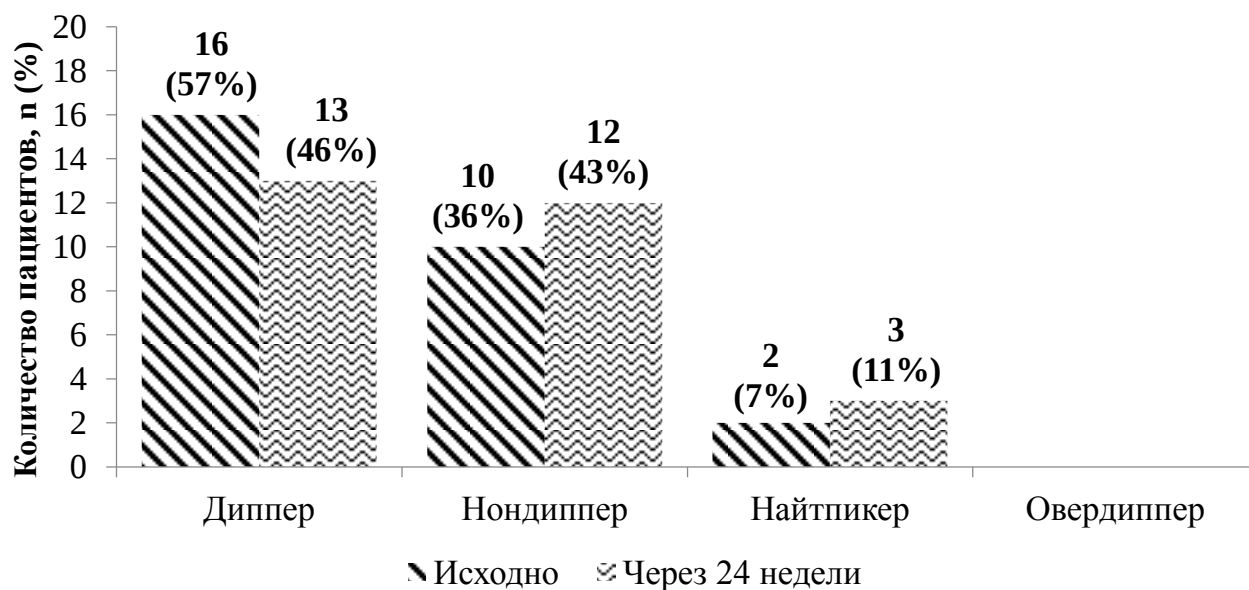


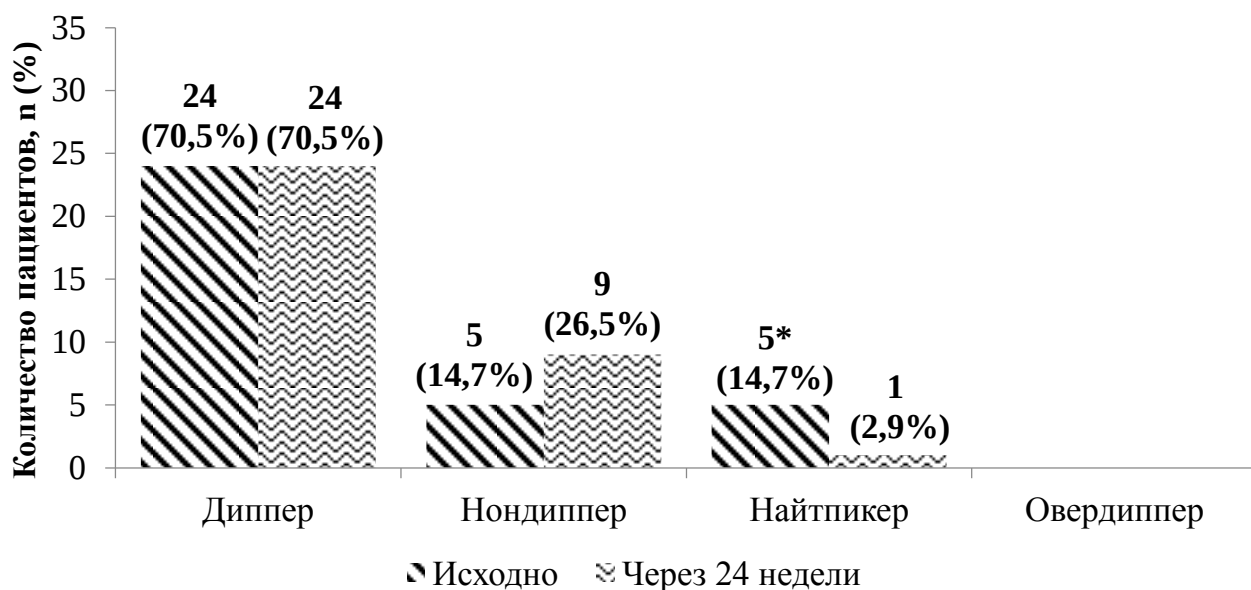
Рисунок 14 – Типы суточных профилей АД у пациентов 1 А группы до и через 24 недели лечения

Таким образом, назначение СЧ пациентам периндоприла и амлодипина в утренние часы снизило, в первую очередь, дневные показатели АД, в меньшей степени повлияв на ночные значения. Эта диспропорция привела к большей частоте регистрации патологических СПАД: «нондиппер» и «найтпикер». С учетом преимущественного контроля АД в рутинной практике в дневное время и невысокой частоты использования СМАД для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, можно предположить рост числа пациентов с так называемой «маскированной» АГ на фоне использования данной схемы лечения, что, безусловно, требует дальнейшего подтверждения в реальной клинической практике.

При назначении периндоприла и амлодипина в утренние часы у СР пациентов (группа 2 А), в отличие от СЧ, наблюдалось снижение АД приблизительно равномерно во все временные промежутки, в том числе и в период ночного сна (см. таблицу 15).

На рисунке 15 показана динамика СПАД у пациентов 2 А группы на фоне 24 недель антигипертензивной терапии. В отличие от группы 1 А, в данном случае не изменилось количество пациентов с профилем «диппер», профиль

«найтпикер» встречался реже ($p < 0,05$) и несколько увеличилось число участников исследования с профилем «нондиппер».



Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 15 – Типы суточных профилей АД у пациентов 2 А группы до и через 24 недели лечения

Ни у одного из обследованных в данной подгруппе также не был зарегистрирован профиль «овердиппер».

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что назначение периндоприла и амлодипина в утренние часы СР пациентам, в отличие от СЧ, снизило показатели АД одновременно в дневное и ночное время, не ухудшив СПАД.

В таблице 16 представлена динамика показателей ЦАД у СЧ и СР пациентов на фоне 24-недельной терапии периндоприлом и амлодипином в утренние часы в индивидуально подобранных дозах. Полученные результаты свидетельствуют, что использование данной хронофармакотерапевтической схемы привело к преимущественному снижению большинства показателей ЦАД в дневное время, с их незначительным уменьшением в период ночного сна. Так, например, если в течение суток САДао уменьшилось на 10,1%, а в дневное время на 10,4%, то во время ночного сна – лишь на 5,2%, а ДАДао – на 10,2%, 11,3% и

4,7% соответственно. Аналогичная тенденция была зарегистрирована по отношению к СрАДао.

Таблица 16 – Динамика показателей ЦАД у пациентов 1 А и 2 А групп через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 А		Δ, %	Группа 2 А		Δ, %
	До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)		До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)	
САДао(с), mm Hg	126,3 (116,4- 136,2)	119,7 (109,8- 126,2)	-10,1*	129,4 (119,3-134,6)	116,5 (110,2- 121,5)	-4,6*
САДао(д), mm Hg	128,5 (122,2- 137,0)	122,4 (115,3- 127,6)	-10,4**	129,7 (119,0-136,7)	121,5 (112,2- 128,1)	-3,7*
САДао(н), mm Hg	116,3 (105,8- 131,9)	113,2 (105,6-123,3)	-5,2	122,8 (111,2-125,9)	107,8 (102,9- 118,3)	-4,4*
ДАДао(с), mm Hg	86,4 (79,5-92,1)	80,5 (72,5-87,5)	-10,2*	89,5 (82,8-95,2)	79,3 (69,1-82,4)	-6,8*
ДАДао(д), mm Hg	89,6 (82,3-97,3)	82 (74,5- 89,6)	-11,3**	91,6 (83,2-99,1)	84,2 (78,3-92,6)	-4,7*
ДАДао(н), mm Hg	78,7 (69,5-87,4)	74,3 (60,3-80,6)	-4,7	83,8 (73,1-88,5)	75,4 (63,6-88,8)	-5,8*
СрАДао(с), mm Hg	105,6 (99,3-114,1)	101,8 (92,2-105,9)	-9,5*	106,5 (102,2-112,7)	95,0 (89,9-102,7)	-5,3*
СрАДао(д), mm Hg	108,3 (102,6- 117,2)	102,4 (95,3- 108,8)	-10,2**	110,4 (99,1-116,3)	102,6 (92,2-104,6)	-2,8
СрАДао(н), mm Hg	98,3 (86,6-105,1)	92,4 (88,6-100,1)	-4,2	98,3 (91,3-104,7)	89,6 (82,1-96,0)	-5,5*
ПАДао(с), mm Hg	43,3 (33,4-45,7)	44,5 (34,4-52,6)	5,2	41,4 (36,2-44,7)	37,0 (33,5-46,6)	-3,1
ПАДао(д), mm Hg	42,5 (35,2-45,5)	43,3 (34,4-48,1)	2,5	40,4 (35,2-46,8)	34,6 (26,1-40,0)	-1,5
ПАДао(н), mm Hg	43,8 (30,9-47,6)	44,4 (34,7-49,8)	3,4	39,1 (35,4-49,9)	38,3 (31,7-46,9)	-2,8
ИАУ75(с), %	7,2 (-3,3-27,7)	9,2 (0,5-20,2)	1,5	6,0 (-1,2-21,7)	12,1 (1,5-25,1)	5,5
ИАУ75(д), %	6,5 (-4,6-24,5)	6,8 (-3,4-18,9)	0,7	7,5 (0,3-22,1)	13,7 (-5,1-24,7)	3,8

Продолжение таблицы 16

Показатель	Группа 1 А		Δ , %	Группа 2 А		Δ , %
	До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)		До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)	
ИАУ75(н), %	23,2 (3,5-43,6)	24,1 (2,2-58,6)	1,5	26,8 (18,0-34,3)	21,6 (16,2-32,4)	-0,5
ДПИ75(с), мс	317,8 (304,2- 334,3)	330,7 (312,0- 340,2)	5,4*	312,4 (309,1-353,3)	323,5 (305,4-351,7)	3,8
ДПИ75(д), мс	316,2 (299,5-334,7)	332,1 (316,8- 346,8)	7,0*	309,1 (300,2-351,4)	322,9 (305,9-360,2)	3,7
ДПИ 75(н), мс	324,5 (293,4-349,3)	326,2 (294,4- 350,5)	1,9	350,4 (261,1-366,3)	343,9 (333,2-361,1)	-2,2
АПАД 75(с),%	133,4 (128,5-138,7)	134,5 (129,2-137,5)	-2,0	132,4 (129,1-137,5)	134,5 (118,0-140,8)	0,2
АПАД 75(д),%	133,2 (129,1-140,2)	132,6 (128,4-142,7)	-0,6	133,6 (129,9-137,1)	133,3 (127,4-140,2)	0,8
АПАД 75(н),%	130,2 (124,4-134,3)	130,7 (122,8-136,1)	0,5	128,7 (124,2-136,0)	125,2 (122,0-138,0)	-0,6
ИСК 75(с),%	118,2 (108,1-130,3)	121,3 (110,7-125,5)	-4,4	112,2 (96,3-124,2)	119,2 (110,1-127,4)	6,5
ИСК 75(д),%	119,6 (106,4-131,8)	120,2 (104,6-130,7)	1,5	103,1 (95,2-127,9)	122,0 (112,2-136,1)	7,7
ИСК 75(н),%	122,3 (106,1-153,7)	128,0 (104,2- 152,3%)	2,5	95,4 (78,1-112,6)	114,3 (109,8-144,6)	8,9

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Показатели ЦАД во 2 А группе через 24 недели антигипертензивной терапии снижались в меньшей степени, но более равномерно в течение суток по сравнению с группой 1 А, (см. таблицу 16). Например, среднесуточное САДао уменьшилось на 4,6%, в дневное время – на 3,7%, а ночью – на 4,4%, ДАДао – на 6,8%, 4,7% и 5,8% соответственно.

При оценке динамики артериальной жесткости у СЧ пациентов с АГ на фоне 24 недель антигипертензивной терапии, включавшей прием периндоприла и амлодипина в утренние часы, установлено статистически значимое снижение tOB , $tOB_{пр}$, $V_{PB_{ао_{пр}}}$, $AASI$, dP/dt . ($p < 0,05$), что свидетельствовало о положительном влиянии изучаемой хронофармакотерапевтической схемы на жесткость

артериальной стенки у данной категории пациентов. Вместе с тем на фоне лечения не было выявлено значимой динамики VPI_{ao} , ИАУ и ИАУпр (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов 1 А и 2 А групп через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 А		Δ , %	Группа 2 А		Δ , %
	До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)		До лечения (n = 28)	Через 24 недели лечения (n = 28)	
tOB, мс	121,3 (112,1-130,9)	128,1 (122,5-129,8)	5,3*	124,2 (120,1-132,4)	133,2 (129,3-136,5)	2,2
tOBпр, мс	130,5 (121,6-141,1)	134,8 (129,3-143,7)	5,1*	138,6 (126,1-150,6)	147,2 (137,4-154,6)	2,9*
VPI_{ao} , м/с	11,2 (10,6-11,4)	10,8 (10,2-12,1)	-4,6	10,7 (10,4-11,5)	9,9 (8,8-10,6)	-4,5*
VPI_{ao} пр, м/с	10,2 (9,2-11,3)	9,2 (9,4-10,1)	-10,3*	9,1 (8,3-10,5)	9,2 (8,6-9,7)	0,1
AASI	0,51 (0,43-0,59)	0,34 (0,31-0,46)	-4,8*	0,46 (0,36-0,56)	0,43 (0,39-0,6)	-6,7
ИАУ, %	-6,5 (-27,3-8,2)	-5,3 (-24,9-1,2)	1,9	-1,1 (-18,3-15,2)	-4,5 (-18,2-7,3)	-3,2
ИАУпр, %	-12,1 (-27,3-2,2)	-22,6 (-48,1-(-1,2))	-4,0	-6,6 (-26,6-10,7)	-30,1 (-46,4-7,2)	-6,8*
dP/dt, mm Hg/s	594,9 (475,3-704,7)	497,2 (446,3-542,5)	-9,9**	573,6 (464,0-739,2)	585,5 (558,2-748,1)	1,8

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

При сохранении основных тенденций, по сравнению с представителями СЧ группы, у СР больных (группа 2 А) отмечалась менее выраженная динамика степени снижения артериальной жесткости. Так, статистически значимые различия результатов через 24 недели лечения были отмечены лишь по таким показателям как tOBпр и VPI_{ao} (см. таблицу 17).

Принимая во внимание полученные результаты, можно констатировать эффективность изученной хронофармакотерапевтической схемы в снижении артериальной жесткости у пациентов с АГ независимо от солечувствительности. При этом необходимо отметить, что показатели артериальной ригидности как

исходно, так и на фоне лечения оказались выше среди пациентов с положительной реакцией на солевую нагрузку.

4.2 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии при приеме периндоприла в утренние часы и амлодипина перед ночным сном в зависимости от солечувствительности пациентов

Антигипертензивная эффективность схемы, включавшей утренний прием периндоприла в комбинации с вечерним приемом амлодипина изучалась у 30 СЧ (группа 1 Б) и 34 СР (группа 2 Б) пациентов с АГ. Через 4 недели приема периндоприла (4 мг/сутки) и амлодипина (5 мг/сутки) по результатам офисного АД и дневников амбулаторного самоконтроля, целевой уровень был достигнут у 12 СЧ (40%) и 18 СР (52,9%) пациентов. Остальным участникам исследования дозы периндоприла и амлодипина увеличили до 8 мг/сутки и 10 мг/сутки соответственно. Через 8 недель проводимой терапии целевых показателей АД достигли 22 (73,3%) СЧ и 28 (82,3%) СР пациентов. Больным, не достигшим целевых значений АД, к терапии был добавлен индапамид ретард в дозе 1,5 мг в утреннее время. Через 24 недели обследования из 30 СЧ пациентов целевого уровня АД достигли 29 (96,7%), а из 34 СР – 33 (97%). Средняя доза периндоприла у пациентов с положительной реакцией на солевую нагрузку составила 6,3 мг против 6,2 мг у пациентов с отсутствием значимой реакции на прием соли, а амлодипина 7,7 мг и 7,2 мг соответственно. Участникам, не достигшим целевого уровня АД через 24 недели, проводилась дальнейшая коррекция антигипертензивной терапии с использованием препаратов других групп (спиронолактон, моксонидин, бисопролол) и они исключались из дальнейшего анализа.

На фоне приема периндоприла в утренние часы и амлодипина перед ночным сном СЧ пациентами с АГ наблюдалось снижение показателей периферического АД как в дневное, так и ночное время (таблица 18). Причем

разница по таким показателям как САД(с), САД(д), САД(н), ДАД(с), ДАД(д), ДАД(н), СрАД(с), СрАД(д), СрАД(н), а также величине утреннего подъема по Карио, ВарСАД и ВарДАД во все временные промежутки оказалась статистически значимой ($p < 0,01$).

Таблица 18 – Динамика показателей периферического АД у пациентов 1 Б и 2 Б групп через 24 недели лечения

Показатели	Группа 1 Б		Δ , %	Группа 2 Б		Δ , %
	До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)		До лечения (n = 33)	После лечения (n = 33)	
САД(с), mm Hg	148,1 (136,2-158,1)	126,6 (122,1- 131,4)	-13,2**	146,4 (134,4-156,7)	123,2 (118,9- 130,1)	-13,5**
САД(д), mm Hg	150,2 (138,1-166,3)	132,7 (126,8- 136,2)	-12,6**	149,8 (136,2-156,3)	128,7 (120,4- 132,6)	-9,4**
САД(н), mm Hg	136,3 (126,3-147,7)	116,3 (110,4- 124,8)	-12,2**	133,7 (123,2-139,1)	118,3 (106,6- 124,7)	-11,8**
ДАД(с), mm Hg	94,6 (93,3-99,3)	79,0 (74,1-83,3)	-11,7**	92,9 (83,1-97,2)	76,6 (70,4-80,6)	-11,3**
ДАД(д), mm Hg	99,7 (87,1-105,2)	83,7 (78,0-87,5)	-11,3**	96,2 (84,1-100,1)	84,3 (78,1-92,6)	-10,4*
ДАД(н), mm Hg	83,2 (77,0-87,6)	70,8 (62,2-75,6)	-12,2**	79,2 (75,7-92,9)	70,2 (66,3-74,5)	-6,2*
СрАД(с), mm Hg	110,4 (104,8-120,1)	98,3 (94,2- 105,6)	-11,9**	110,6 (101,2-119,5)	92,5 (91,2- 100,5)	-14,4**
СрАД(д), mm Hg	112,3 (106,2-126,6)	101,7 (98,3- 107,8)	-12,2**	110,4 (104,7-120,2)	99,3 (88,5- 116,2)	-9,4**
СрАД(н), mm Hg	99,6 (95,1-110,3)	88,7 (80,4-96,1)	-9,7**	101,2 (94,1-110,3)	94,2 (86,3-108,7)	-5,3*
ПАД(с), mm Hg	54,1 (45,2-66,7)	52,2 (45,1-57,8)	-1,4	54,6 (50,3-60,8)	48,2 (43,7-57,5)	-12,4**
ПАД(д), mm Hg	54,7 (46,2-69,9)	52,8 (46,3-55,4)	-2,2	56,3 (51,3-63,1)	52,7 (42,3-60,5)	-4,6*
ПАД(н), mm Hg	51,7 (43,3-59,6)	44,7 (41,2-52,8)	-2,1	52,4 (46,7-60,4)	44,4 (38,2-56,2)	-10,6*

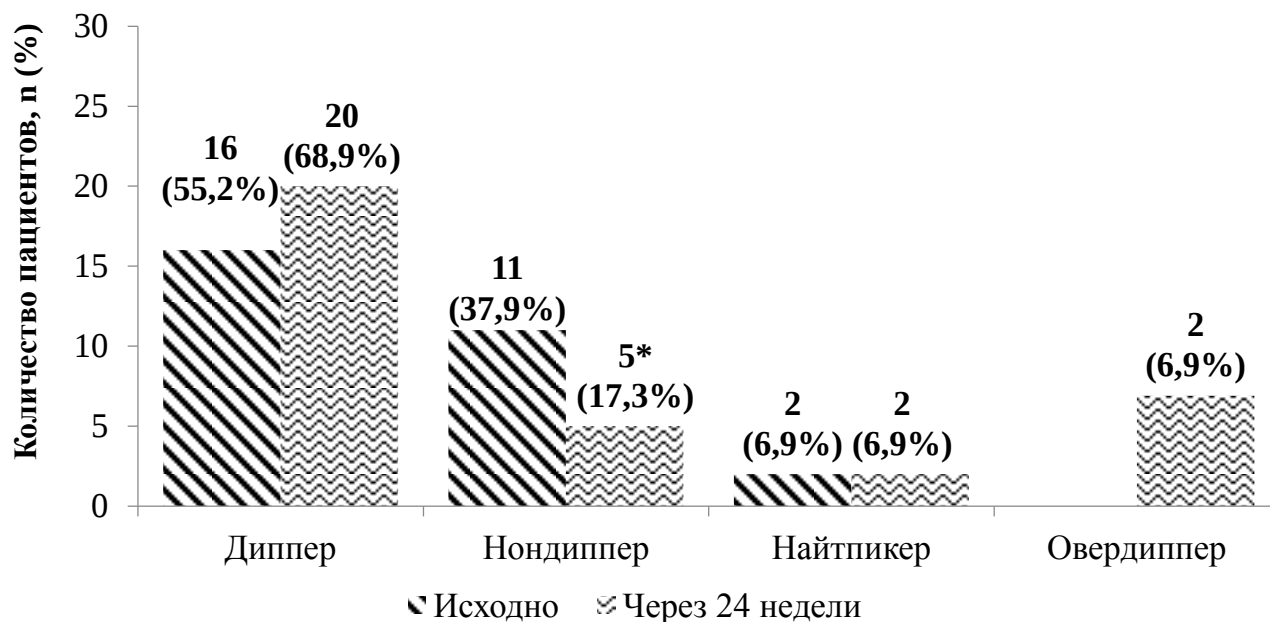
Продолжение таблицы 18

Показатели	Группа 1 Б		Δ , %	Группа 2 Б		Δ , %
	До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)		До лечения (n = 33)	После лечения (n = 33)	
Утренний подъем по Карио, mm Hg	27,8 (21,9-37,1)	22,4 (15,3-32,8)	-12,2**	25,5 (16,5-31,2)	20,4 (14,2-29,7)	-10,0*
СУП САД, mm Hg/h	17,1 (14,0-21,5)	16,3 (12,4-22,8)	-4,1	17,1 (11,2-20,3)	15,2 (12,8-24,1)	-4,7
СУП ДАД, mm Hg/h	15,7 (11,3-25,8)	15,5 (12,3-32,6)	2,1	12,2 (8,2-21,5)	12,3 (8,6-20,3)	0,7
ВУП САД, mm Hg	54,7 (39,1-62,5)	52,6 (43,7-63,2)	-6,3	55,5 (41,3-75,6)	45,4 (38,4-57,6)	-6,4
ВУП ДАД, mm Hg	45,8 (30,3-52,4)	42,8 (36,5-51,0)	-2,3	39,7 (34,8-55,6)	38,3 (28,2-46,2)	-5,5
Вар САД(с), mm Hg	16,5 (12,7-18,9)	12,4 (10,8-14,1)	-12,4*	14,5 (12,0-15,5)	13,3 (10,0-14,8)	-1,6
Вар САД(д), mm Hg	15,8 (11,3-16,9)	12,2 (9,5-13,5)	-10,5*	16,7 (13,6-17,2)	13,8 (12,2-14,5)	-4,6
Вар САД(н), mm Hg	16,8 (12,3-17,5)	14,9 (11,2-15,4)	-9,8*	12,7 (10,3-14,6)	11,3 (9,2-13,8)	-3,7
Вар ДАД(с), mm Hg	12,5 (9,8-16,3)	10,5 (8,4-12,7)	-11,3*	9,5 (7,5-11,8)	8,5 (7,3-10,9)	-2,1
Вар ДАД(д), mm Hg	10,7 (8,4-12,6)*	8,7 (7,5-10,8)	-5,6*	10,3 (8,4-12,2)	10,2 (8,6-12,2)	-0,6
Вар ДАД(н), mm Hg	10,9 (9,3-12,8)*	8,8 (7,9-10,3)	-4,5*	12,1 (11,1-15,7)	10,2 (8,0-12,5)	-4,0
ЧСС, уд/мин	78,7 (72,3-85,6)	76,2 (70,3-86,4)	-2,3	76,2 (68,3-80,1)	76,3 (66,1-84,3)	1,5

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

На рисунке 16 представлены типы СПАД у пациентов 1 Б группы до и после 24 недель антигипертензивной терапии. На фоне лечения отмечалось увеличение числа пациентов с физиологичным СПАД «диппер» и уменьшение количества больных с недостаточным снижением АД в ночное время – тип «нондиппер».

Число пациентов с профилем «найтпикер» осталось неизменным. При этом у 2 пациентов на фоне проводимого лечения наблюдалось чрезмерное снижение АД в ночное время – тип «овердиппер».



Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 16 – Типы суточных профилей АД у пациентов 1 Б группы до и через 24 недели лечения

При анализе динамики показателей периферического АД после 24 недель приема периндоприла в утренние часы и амлодипина перед ночным сном обращало на себя внимание практически равномерное снижение изученных показателей в дневное и ночное время (см. таблицу 18). В отличие от группы 1 Б, у СР пациентов отмечалось также и статистически значимое снижение ПАД в течение суток, а также отдельно в дневное и ночное время, ($p < 0,05$).

На фоне изученной хронофармакотерапевтической схемы лечения АГ среди СР пациентов регистрировалось увеличение числа больных с нормальным СПАД «диппер» на 8,7%, а также уменьшение распространенности патологических вариантов: «нондиппер» - на 25% и «найтпикер» - на 66,7% (рисунок 17). В это же время, как и у СЧ пациентов, у 2 больных отмечено чрезмерное снижение АД в ночные часы – тип «овердиппер», что подчеркивает необходимость выполнения контрольного СМАД на фоне проводимой антигипертензивной терапии.

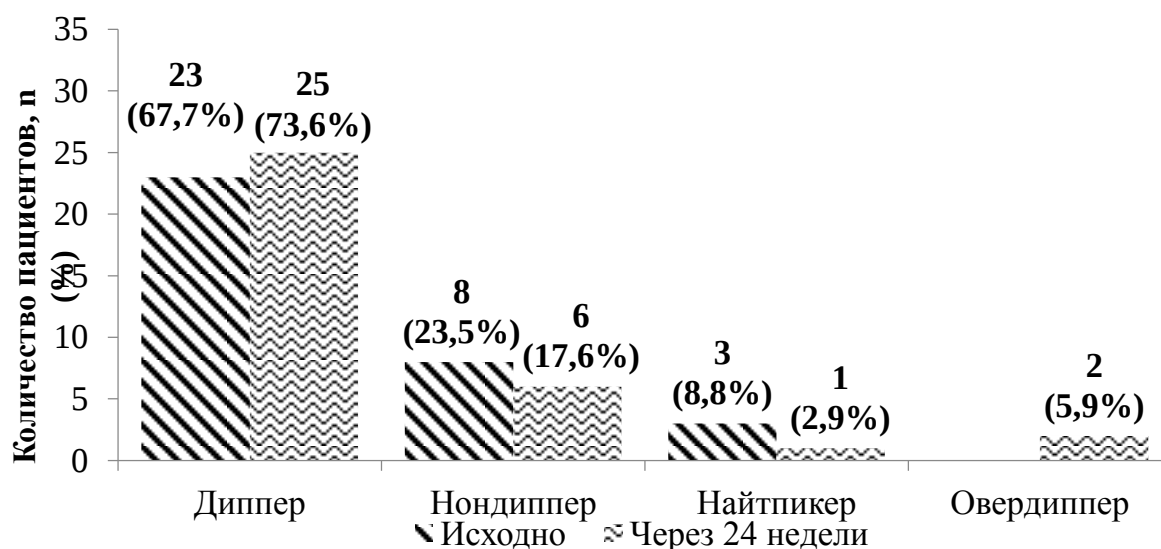


Рисунок 17 – Типы суточных профилей АД у пациентов 2 Б группы до и через 24 недели лечения

При сравнении параметров ЦАД у СЧ пациентов до и после 24 недель приема периндоприла в утреннее время и амлодипина перед ночным сном в индивидуально подобранных дозах выявлено статистически значимое снижение САДао, ДАДао, СрАДао в течение суток, а также в дневное и ночное время ($p < 0,01$) (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика показателей ЦАД у пациентов 1 Б и 2 Б групп через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 Б		Δ , %	Группа 2 Б		Δ , %
	До лечения (n = 29)	Через 24 недели лечения (n = 29)		До лечения (n = 33)	Через 24 недели лечения (n = 33)	
САДао(с), mm Hg	132,1(125,2-148,4)	119,3 (114,2-125,6)	-11,3**	132,3 (122,4-147,2)	115,3 (110,1-121,2)	-12,4**
САДао(д), mm Hg	133,8(127,1-151,6)	122,4 (116,2-129,7)	-11,6**	136,5 (124,7-149,3)	118,9 (108,1-124,6)	-11,8**
САДао(н), mm Hg	121,1 (115,7-135,2)	110,1 (103,8-118,2)	-11,7**	123,2 (111,4-134,2)	110,2 (102,0-120,5)	-13,6**
ДАДао(с), mm Hg	92,3 (85,6-96,8)	80,2 (76,5-85,7)	-11,0**	90,1 (79,3-99,8)	77,5 (72,1-87,5)	-12,2**
ДАДао(д), mm Hg	96,1 (84,3-101,9)	85,2 (80,2-88,5)	-10,0**	95,1 (83,2-100,5)	80,5 (72,2-89,1)	-9,6**
ДАДао(н), mm Hg	79,7 (75,3-87,4)	72,1 (65,5-76,8)	-12,2**	76,3 (70,1-88,3)	70,7 (66,7-84,1)	-7,5*

Продолжение таблицы 19

Показатель	Группа 1 Б		Δ , %	Группа 2 Б		Δ , %
	До лечения (n = 29)	Через 24 недели лечения (n = 29)		До лечения (n = 33)	Через 24 недели лечения (n = 33)	
СрАДао(с), mm Hg	108,3 (104,2-120,7)	98,2 (94,6- 105,8)	-10,4**	108,9 (101,2-119,3)	92,5 (91,0-100,4)	-14,2**
СрАДао(д), mm Hg	112,1 (106,3-127,8)	101,2 (98,4- 109,6)	-12,7**	112,7 (104,2-122,1)	102,5 (92,7-104,3)	-10,6**
СрАДао(н), mm Hg	99,7 (95,2-111,3)	88,6 (80,2-97,4)	-9,3**	100,8 (90,2-110,1)	88,5 (84,2-98,6)	-9,5**
ПАДао(с), mm Hg	38,6 (36,2-51,9)	39,3 (34,2-41,7)	0,4	43,8 (38,4-51,7)	35,3 (32,5-44,7)	-14,2**
ПАДао(д), mm Hg	38,2 (35,1-52,6)	40,0 (36,2-42,7)	2,1	42,9 (36,1-50,7)	36,8 (33,4-48,5)	-7,6*
ПАДао(н), mm Hg	44,3 (35,2-49,7)	37,2 (34,9-44,0)	-4,1	43,2 (39,3-51,1)	32,3 (28,3-39,5)	-12,5**
ИАУ75(с), %	7,8 (-3,5-27,3)	10,4 (1,2-16,8)	2,8	21,7 (6,2-29,3)	6,5 (-3,4-23,5)	-5,0*
ИАУ75(д), %	6,2 (-4,6-24,3)	7,8 (-2,2-22,2)	2,7	22,9 (4,7-29,1)	12,8 (3,5-24,5)	-9,2*
ИАУ75(н), %	23,9 (3,1-43,8)	20,7 (2,2-48,7)	-3,3	32,0 (16,2-49,8)	22,7 (7,5-39,4)	-6,8*
ДПИ75(с), мс	317,1 (304,8-334,2)	325,2 (315,1-336,5)	2,4	330,4 (310,3-345,1)	328,5 (316,0-344,9)	-1,7
ДПИ75(д), мс	316,2 (299,1-334,6)	320,8 (305,3-332,8)	3,3	328,6 (309,2-344,4)	322,7 (308,3-344,1)	-0,6
ДПИ 75(н), мс	324,6 (293,4-349,7)	328,2 (308,1-366,6)	1,2	346,1 (314,2-366,7)	344,7 (312,3-365,1)	0
АПАД 75(с),%	133,1 (128,5-138,9)	133,0 (130,7-137,1)	-1,3	131,4 (128,2-134,5)	132,7 (129,1-136,3)	0,8
АПАД 75(д),%	133,8 (129,4-140,3)	136,2 (130,4-144,8)	2,2	132,7 (128,6-135,2)	132,4 (126,1-136,5)	0,4
АПАД 75(н),%	130,1 (124,8-134,0)	132,3 (126,7-132,3)	1,2	129,6 (124,0-132,5)	127,3 (122,4-130,8)	-1,2
ИСК 75(с),%	118,1 (108,2-130,3)	114,9 (107,1-123,3)	-4,7	121,1 (110,2-132,5)	123,4 (115,4-128,6)	5,1
ИСК 75(д),%	119,6 (106,3-131,3)	116,4 (102,8-128,2)	-3,1	121,8 (106,6-134,7)	124,0 (108,4-136,5)	2,3
ИСК 75(н),%	122,6 (106,4-153,7)	118,3 (106,3-144,2)	-1,8%	128,9 (100,4-148,3)	127,7 (98,1-142,4)	-0,5

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

В отличие от СЧ пациентов, в группе 2 Б отмечалось уменьшение не только САДао, ДАДао и СрАДао во все временные промежутки ($p < 0,01$), но и ПАДао, ИАУао75 как днем, так и во время сна, ($p < 0,05$) (см. таблицу 19).

При оценке сосудистой жесткости у пациентов в группе 1 Б до и после лечения определялось статистически значимое снижение таких показателей как tОВпр, ИАУ, ИАУпр, dP/dt, ($p < 0,05$), (таблица 20).

Таблица 20 – Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов 1 Б и 2 Б групп через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 Б		Δ , %	Группа 2 Б		Δ , %
	До лечения (n = 29)	Через 24 недели лечения (n = 29)		До лечения (n = 33)	Через 24 недели лечения (n = 33)	
tОВ, мс	121,3 (113,1-127,3)	124,0 (119,9-127,8)	3,9	123,3 (115,7-132,8)	126,2 (122,4-131,2)	2,2
tОВпр, мс	130,4 (121,7-140,0)	136,5 (128,6-148,2)	10,3*	137,1 (126,2-146,5)	141,3 (135,0-148,9)	2,9*
VПВ _{ао} , м/с	11,1 (10,2-12,3)	10,6 (10,1-12,2)	-2,1	11,2 (10,1-11,7)	9,9 (9,3-11,9)	-4,5*
VПВ _{ао} пр, м/с	10,3 (9,6-11,5)	9,8 (9,2-11,3)	-0,4	9,0 (8,8-10,3)	8,7 (9,3-10,2)	0,1
AASI	0,47 (0,36-0,57)	0,54 (0,29-0,57)	2,2	0,47 (0,38-0,56)	0,4 (0,33-0,51)	-6,7*
ИАУ, %	-5,3 (-26,3-8,2)	-11,5 (-24,6-4,1)	-7,0*	-6,1 (-19,2-11,3)	-7,4 (-20,1-0,6)	-3,2
ИАУпр, %	-11,6 (-27,9-2,8)	-15,5 (-24,2-(-1,6))	-4,6*	-8,4 (-26,1-5,4)	-13,4 (-25,2-(-5,6))	-6,8
dP/dt, mm Hg/s	591,4 (462,8-717,3)	562,5 (474,0-602,1)	-6,6*	583,7 (478,8-705,3)	565,9 (453,2- 631,3)	3,8*

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$.

В отличие от представителей 1 Б группы, в группе 2 Б кроме увеличения tОВпр наблюдалось снижение VПВ_{ао}, AASI и dP/dt. В то же время не было отмечено статистически значимого регресса ИАУ и ИАУпр. (см. таблицу 20).

Таким образом, при назначении периндоприла в утренние часы и амлодипина перед ночным сном, независимо от солечувствительности пациентов, происходило достаточно быстрое уменьшение периферического АД – через 8

недель у 73,3% СЧ и 82,3% СР больных достигли его целевых показателей, а через 24 недели – у 96,7% и 97% соответственно. Следует также отметить равномерность снижения АД в течение суток в обеих подгруппах, что привело к нормализации СПАД у большей части пациентов. Кроме этого, данная хронофармакотерапевтическая схема благоприятным образом воздействовала на ЦАД, способствуя уменьшению САДао, ДАДао, СрАДао как в дневное время, так и в период ночного сна, независимо от солечувствительности. Наряду с этим, у СР больных наблюдался регресс ИАУ75 во все временные промежутки. Необходимо подчеркнуть благоприятное воздействие данной схемы лечения на артериальную жесткость, проявлявшуюся увеличением tO_{Vpr} и снижением $V_{PB_{ao}}$ независимо от солечувствительности.

4.3 Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии при приеме периндоприла перед ночным сном и амлодипина в утренние часы в зависимости от солечувствительности пациентов

С целью изучения антигипертензивной эффективности комбинации, включавшей прием амлодипина в утреннее время и периндоприла перед ночным сном, были обследованы 30 СЧ (группа 1 В) и 30 СР (группа 2 В) пациентов. Через 4 недели приема периндоприла (4 мг/сутки) и амлодипина (5 мг/сутки) по результатам офисного АД целевой уровень был достигнут у 14 СЧ (46,7%) и 13 СР (43,3%) пациентов. Остальным участникам исследования дозы периндоприла и амлодипина были увеличены до 8 мг/сутки и 10 мг/сутки соответственно. Через 8 недель лечения целевых показателей АД достигли 20 (66,7%) СЧ и 26 (86,7%) СР больных. Не достигшим целевых значений АД пациентам через 8 недель к терапии был добавлен индапамид ретард в дозе 1,5 мг в утреннее время. Через 24 недели лечения из 30 СЧ больных целевого уровня АД достигли 29 (96,7%) и все 30 СР пациентов (100%). Средняя суточная доза периндоприла у СЧ пациентов

составила 6,1 мг, против 6,3 мг у СР, а амлодипина 7,7 мг и 7,8 мг соответственно. Единственному пациенту 1 В группы, не достигшему в течение 24 недель целевого уровня АД, проводилась дальнейшая коррекция терапии с использованием антигипертензивных препаратов других групп, полученные результаты в дальнейшем исследовании не учитывались.

На фоне приема амлодипина утром и периндоприла непосредственно перед ночным сном у СЧ пациентов наблюдалось снижение показателей периферического АД как в дневное, так и ночное время (таблица 21).

Таблица 21 – Динамика показателей периферического АД у пациентов 1 В и 2 В групп через 24 недели лечения

Показатели	Группа 1 В		Δ , %	Группа 2 В		Δ , %
	До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)		До лечения (n = 30)	После лечения (n = 30)	
САД(с), mm Hg	145,3 (137,8-149,6)	128,1 (117,8- 134,3)	-9,4**	145,2 (130,3-154,4)	129,6 (123,3- 142,2)	-7,6**
САД(д), mm Hg	154,5 (139,2-161,9)	128 (123,3- 138,0)	-10,5**	156,7 (136,3-158,8)	134,1 (126,3- 148,0)	-6,6**
САД(н), mm Hg	133,7 (122,2-137,6)	113,6 (104,2- 128,8)	-7,7**	129,2 (120,0-140,1)	118,3 (104,5- 126,8)	-9,3**
ДАД(с), mm Hg	89,5 (78,6-95,7)	77,5 (70,4-80,5)	-6,2*	88,4 (79,1-98,8)	83,5 (73,1-91,2)	-8,5*
ДАД(д), mm Hg	93,1 (79,4-94,6)	80,0 (71,9-83,1)	-9,7*	92,9 (80,2-98,3)	86,8 (78,2-92,4)	-6,4*
ДАД(н), mm Hg	77,4 (69,2-84,6)	68,5 (62,3-71,8)	-6,6*	78,3 (70,3-92,8)	72,4 (68,3-84,7)	-9,5**
СрАД(с), mm Hg	104,3 (101,1-109,2)	96,3 (91,4- 103,2)	-9,3**	109,4 (101,5-120,0)	103,6 (92,4-112,7)	-8,6*
СрАД(д), mm Hg	108,6 (102,2-118,7)	98,5 (93,6- 105,0)	-9,8**	112,1 (104,7-120,2)	106,3 (98,8-112,3)	-7,8*
СрАД(н), mm Hg	95,5 (87,2-103,4)	86,5 (83,2-97,2)	-5,5*	104,3 (93,6-112,5)	98,8 (88,3-106,2)	-8,4*

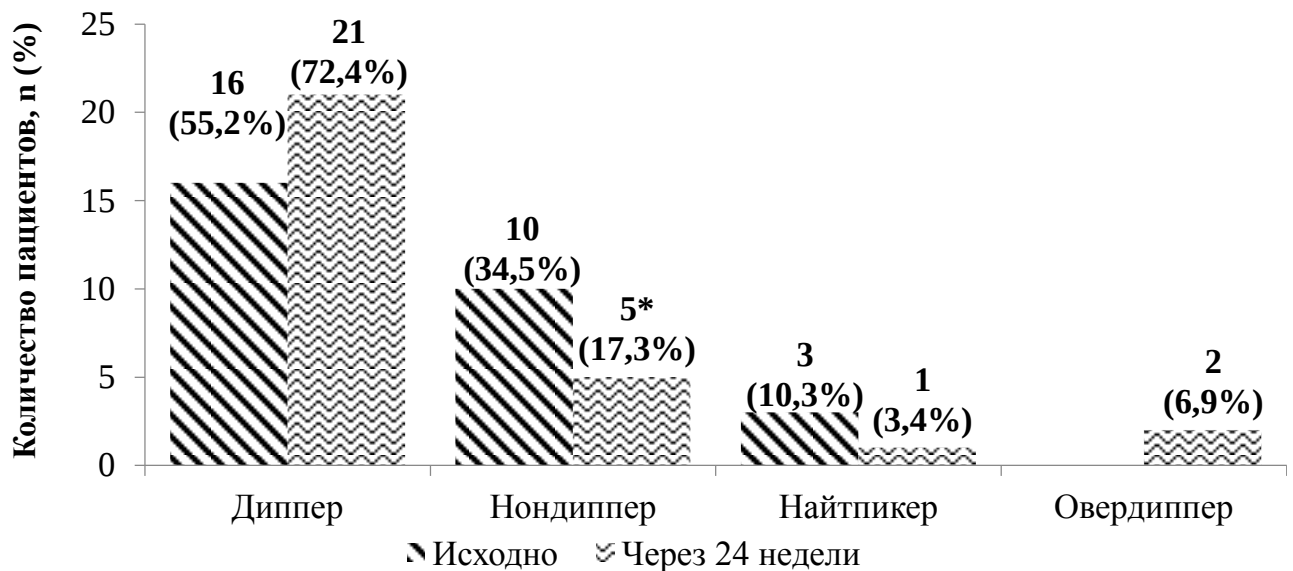
Продолжение таблицы 21

Показатели	Группа 1 В		Δ , %	Группа 2 В		Δ , %
	До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)		До лечения (n = 30)	После лечения (n = 30)	
ПАД(с), mm Hg	57,5 (46,3-54,1)	49,2 (44,0-56,2)	-8,4*	54,5 (49,6-60,3)	49,3 (44,7-58,7)	-7,7*
ПАД(д), mm Hg	59,6 (48,1-65,3)	50,8 (46,1-55,2)	-10,3*	56,8 (49,9-64,0)	52,3 (46,1-61,5)	-6,2
ПАД(н), mm Hg	53,6 (44,2-66,9)	45,5 (41,3-61,0)	-11,6*	52,1 (46,4-60,3)	46,5 (38,5-56,3)	-7,3*
Утренний подъем по Карио, mm Hg	23,0 (18,2-36,5)	21,1 (16,3-28,4)	-2,4	24,3 (15,4-31,7)	21,6 (14,3-33,7)	-13,2*
СУП САД, mm Hg/h	20,5 (14,3-30,1)	20,5 (13,2-32,3)	0	19,4 (12,7-23,6)	18,5 (12,1-29,3)	-1,3
СУП ДАД, mm Hg/h	16,7 (12,0-28,3)	17,0 (12,3-31,2)	4,6	15,5 (10,3-24,4)	15,5 (11,2-38,7)	0
ВУП САД, mm Hg	56,6 (46,2-57,1)	43,5 (41,7-54,3)	-15,5*	54,2 (41,0-72,9)	47,7 (40,5-53,3)	-9,6
ВУП ДАД, mm Hg	44,2 (35,2-55,9)	42,0 (32,7-50,3)	-8,3	42,6 (35,4-49,3)	34,7 (28,2-44,3)	-8,4*
Вар САД(с), mm Hg	14,3 (11,1-16,3)	12,4 (9,7-14,7)	-8,6	14,2 (11,1-15,6)	12,4 (9,6-14,2)	-7,6*
Вар САД(д), mm Hg	15,6 (12,7-17,3)	14,2 (10,4-16,5)	-9,3	15,7 (13,2-17,6)	13,7 (9,3-15,6)	-5,2
Вар САД(н), mm Hg	13,2 (9,4-16,7)	10,1 (7,6-12,9)	-15,2*	13,1 (10,3-16,5)	12,0 (10,1-14,3)	-5,5
Вар ДАД(с), mm Hg	10,2 (8,6-12,8)	9,6 (7,8-11,5)	-2,6	9,8 (7,5-11,6)	9,2 (7,5-11,2)	-3,7
Вар ДАД(д), mm Hg	10,6 (9,7-12,2)	11,2 (9,4-12,6)	1,5	10,1 (8,3-12,4)	9,6 (8,2-11,7)	-2,5
Вар ДАД(н), mm Hg	9,3 (7,2-11,6)	8,9 (7,4-11,3)	-0,8	9,6 (7,2-12,0)	9,4 (7,2-11,8)	0
ЧСС, уд/мин	82,4 (72,3-88,6)	86,4 (74,3-98,2)	4,4	72,2 (64,4-78,2)	78,4 (66,3-84,6)	8,3

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$

В это же время у СР пациентов, кроме основных показателей периферического АД отмечалось уменьшение утреннего подъема по Карио, ВУП ДАД и Вар САД, ($p < 0,05$).

Типы СПАД у пациентов 1 В группы до и после 24 недель антигипертензивной терапии представлены на рисунке 18, из которого следует, что число пациентов с профилем «диппер» увеличилось на 31% (с 16 до 21), при этом количество больных со снижением АД в ночное время менее 10% (тип «нондиппер») снизилось в два раза (с 10 до 5). Нами зарегистрировано также уменьшение числа лиц с профилем «найтпикер». На фоне лечения у 2 пациентов наблюдалось снижение АД ночью более чем на 20% (тип «овердиппер»).



Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 18 – Типы суточных профилей АД у пациентов 1 В группы до и через 24 недели лечения

При использовании данного режима дозирования среди представителей 2 В группы отмечалось увеличение числа пациентов с физиологичным профилем «диппер» с 20 до 23 человек, а также уменьшение числа больных с патологическими вариантами: «нондиппер» и «найтпикер» (рисунок 19). Вместе с тем у 1 пациента произошла трансформация СПАД в «овердиппер».

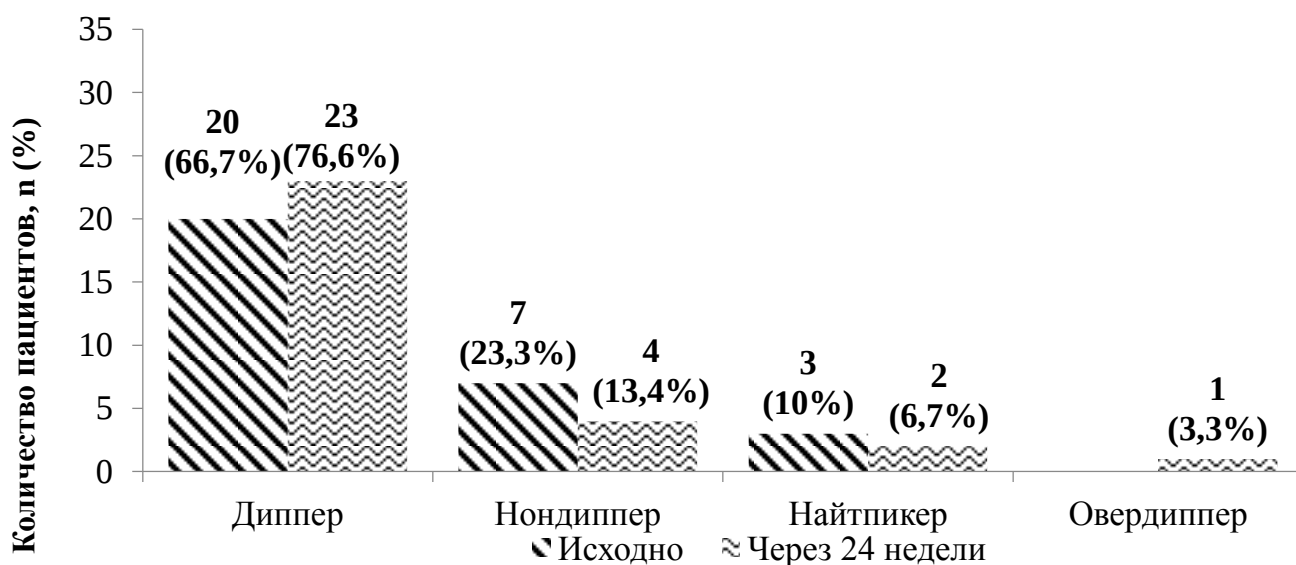


Рисунок 19 – Типы суточных профилей АД у пациентов 2 В группы до и через 24 недели лечения

При сравнении показателей ЦАД у СЧ пациентов до и после 24 недель приема амлодипина в утреннее время и периндоприла перед ночным сном было выявлено снижение САДао, ДАДао, СрАДао в течение суток, а также в дневное и ночное время (таблица 22).

Таблица 22 – Динамика показателей ЦАД у пациентов 1 В и 2 В групп через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 В		Δ, %	Группа 2 В		Δ, %
	До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)		До лечения (n = 30)	После лечения (n = 30)	
САДао(с), mm Hg	137,2 (127,4-144,3)	119,2 (111,5- 125,6)	-9,3**	139,3 (120,7-144,2)	122,5 (116,0-134,2)	-7,0**
САДао(д), mm Hg	137,8 (126,6-147,2)	126,8 (119,3- 134,4)	-10,6**	136,8 (126,1-148,6)	127,6 (118,3-139,8)	-6,6**
САДао(н), mm Hg	118,5 (108,2-126,4)	104,3 (98,2-122,4)	-5,6*	122,2 (110,3-130,7)	112,3 (102,4- 121,7)	-8,8**
ДАДао(с), mm Hg	85,2 (75,8-91,7)	79,3 (72,5-81,2)	-7,3*	90,8 (78,2-98,6)	85,7 (72,8-92,4)	-8,6*
ДАДао(д), mm Hg	92,1 (80,3-96,4)	81,2 (73,4-85,6)	-10,0**	94,2 (84,4-100,1)	90,5 (76,3-98,5)	-6,5*
ДАДао(н), mm Hg	73,6 (69,6-81,6)	70,1 (62,2-73,6)	-7,3*	78,1 (72,2-90,8)	72,3 (66,9-84,2)	-7,3*
СрАДао(с), mm Hg	104,2 (101,4-109,8)	96,7 (91,1- 102,3)	-9,8**	109,3 (101,4-120,7)	103,5 (92,2-112,6)	-8,4*

Продолжение таблицы 22

Показатель	Группа 1 В		Δ , %	Группа 2 В		Δ , %
	До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)		До лечения (n = 30)	После лечения (n = 30)	
СрАДао(д), mm Hg	108,6 (102,1-118,7)	98,2 (93,6- 104,2)	-9,5**	114,2 (104,7-126,3)	105,1 (96,8-122,4)	-7,3*
СрАДао(н), mm Hg	95,7 (87,2-103,1)	87,4 (84,3-97,6)	-5,6*	101,4 (92,8-110,2)	94,4 (86,6-104,2)	-7,6*
ПАДао(с), mm Hg	45,5 (34,3-48,6)	40,4 (36,2-46,8)	-8,6	44,4 (38,7-52,3)	40,3 (34,2-47,4)	-7,8*
ПАДао(д), mm Hg	44,3 (31,6-50,2)	39,4 (36,6-41,2)	-10,5	42,4 (36,3-50,6)	40,2 (33,3-50,2)	-2,4
ПАДао(н), mm Hg	43,3 (37,3-52,2)	37,6 (34,4-49,2)	-7,6	43,1 (39,3-50,2)	41,5 (36,2-49,4)	-1,5
ИАУ75(с), %	8,4 (-2,4-29,6)	15,2 (-2,7-25,4)	7,1	21,6 (6,2-29,3)	11,3 (2,3-27,2)	-6,6*
ИАУ75(д), %	7,6 (-4,5-24,2)	12,1 (1,2-23,4)	4,6	21,3 (4,2-29,7)	18,1 (2,2-24,5)	-3,5
ИАУ75(н), %	24,6 (4,1-40,6)	26,3 (6,5-42,3)	2,0	33,4 (16,0-49,9)	27,8 (12,1-44,2)	-7,8*
ДПИ75(с), мс	318,1 (304,2-336,4)	325,6 (309,8-348,2)	1,4	330,1 (311,3-345,7)	326,2 (305,3-344,6)	-2,2
ДПИ75(д), мс	316,6 (300,2-334,5)	318,6 (300,4-345,5)	0,5	328,2 (309,1-344,7)	322,5 (301,2-342,7)	-3,4
ДПИ 75(н), мс	324,3 (293,2-349,4)	336,1 (304,7-355,7)	2,6	344,3 (314,5-365,7)	346,2 (326,1-370,5)	1,6
АПАД 75(с),%	132,1 (128,6-138,7)	131,4 (128,3-137,2)	0	131,1 (128,2-134,9)	131,2 (128,4-137,2)	0
АПАД 75(д),%	133,3 (129,3-140,6)	132,7 (118,4-144,3)	-1,3	132,3 (128,3-135,7)	130,9 (122,2-138,6)	0,5
АПАД 75(н),%	130,3 (124,6-138,2)	122,3 (110,7-132,3)	-3,6	129,2 (126,8-132,3)	125,7 (116,6-130,3)	-4,1
ИСК 75(с),%	118,1 (108,3-130,8)	119,2 (98,7-132,4)	4,6	121,8 (110,7-133,2)	116,6 (104,5-130,8)	-2,7
ИСК 75(д),%	119,1 (107,7-132,5)	118,2 (104,8-129,3)	-1,2	121,1 (108,4-134,2)	118,6 (103,6-132,4)	-1,6
ИСК 75(н),%	120,3 (105,6-154,3)	115,2 (101,2-132,4)	-4,4	127,8 (99,2-148,9)	128,0 (104,3-152,4)	2,6

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

При этом значимой динамики в отношении ПАДао, ИАУ_{ао75}, ДПИ75, ИСК75 ни в один из временных промежутков обнаружено не было. У СР пациентов также наблюдалось снижение большинства изучаемых показателей ЦАД, при этом, в отличии от СЧ группы было отмечено статистически значимое уменьшение ИАУ75(с) и ИАУ75(н), ($p < 0,05$).

Сопоставление показателей артериальной жесткости до и после лечения у пациентов с АГ в группе 1 В показало статистически значимое снижение tОВпр, VПВ_{аопр}, ИАУпр, ААСI (таблица 23). При этом лечение больных 2 В группы также сопровождалось уменьшением ряда основных параметров, и в частности - tОВ, ИАУ, ИАУпр, ААСI, dP/dt, ($p < 0,05$).

Таблица 23 – Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов 1 В и 2 В групп через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 В		Δ , %	Группа 2 В		Δ , %
	До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)		До лечения (n = 30)	После лечения (n = 30)	
tОВ, мс	122,3 (113,6-127,4)	123,6 (115,2-128,7)	2,1	125,2 (116,7-132,1)	129,7 (121,5-132,7)	4,8*
tОВпр, мс	130,2 (121,6-140,7)	137,5 (131,3-140,5)	4,6*	134,2 (124,7-146,1)	136,5 (128,3-147,7)	4,8
VПВ _{ао} , м/с	11,4 (10,1-12,8)	10,8 (9,8-11,3)	0,9	11,3 (10,2-11,8)	10,5 (10,1-11,7)	-0,4
VПВ _{аопр} , м/с	10,6 (9,3-11,7)	10,2 (9,4-10,8)	-10,2*	10,2 (9,3-10,6)	10,2 (9,5-10,4)	-0,2
ААСI	0,47 (0,32-0,56)	0,45 (0,38-0,52)	-9,6*	0,48 (0,39-0,57)	0,43 (0,35-0,52)	-8,9*
ИАУ, %	-6,7 (-26,3-8,4)	-10,2 (-21,6-(-1,6))	-4,5*	-6,6 (-19,2-12,3)	-12,6 (-9,2-7,8)	-4,6*
ИАУпр, %	-11,2 (-25,1-3,2)	-15,4 (-35,6-(-4,5))	-1,8	-9,2 (-27,2-6,8)	-14,1 (-30,7-2,3)	-4,7*
dP/dt, mm Hg/s	587,3 (460,0-710,9)	563,1 (501,6-646,4)	-2,3	580,8 (479,5-715,6)	485,4 (427,1-688,4)	-10,2*

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$.

Анализируя динамику артериальной жесткости у пациентов 1 В и 2 В групп на фоне приема амлодипина утром и периндоприла непосредственно перед ночным сном, можно прийти к выводу о благоприятном воздействии изученной

хронофармакотерапевтической схемы на эластичность сосудистой стенки независимо от индивидуальной солечувствительности.

4.4 Сравнительная характеристика влияния различных вариантов хронофармакотерапии на периферическое артериальное давление в зависимости от солечувствительности пациентов

Эффективность антигипертензивной терапии, включавшей иАПФ (периндоприл) и АК (амлодипин), в соответствии с дизайном исследования, проверялась через 4, 8 и 24 недели лечения. Межгрупповое сравнение частоты достижения целевых значений АД СЧ пациентами через 4 недели ее проведения представлена на рисунке 20. Исходя из полученных результатов, можно предположить большую эффективность хронофармакотерапевтической схемы, реализованной в 1 В группе в сравнении с остальными. В группе 1 А, напротив, регистрировалось меньшее количество пациентов, достигших целевых показателей АД по сравнению с двумя другими вариантами лечения, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии вечернего приема одного из изучаемых антигипертензивных препаратов на скорость достижения целевых показателей АД.

У СР пациентов после 4 недель приема препаратов отмечалось большее, в сравнении с СЧ больными, число лиц, достигших целевых показателей АД в группах А и Б и меньшее в группе В (рисунок 21).

Дальнейшая оценка эффективности антигипертензивной терапии осуществлялась через 8 недель лечения: частота достижения целевых показателей АД среди СЧ пациентов представлена на рисунке 22. На фоне удвоения доз периндоприла и амлодипина во всех группах основная часть исследуемых больных достигла рекомендованных показателей АД. При этом в группе 1 Б – частота достижения целевых цифр составила 73,3% против 68,7% в группе 1 А и

66,7% в группе 1 В, однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости.

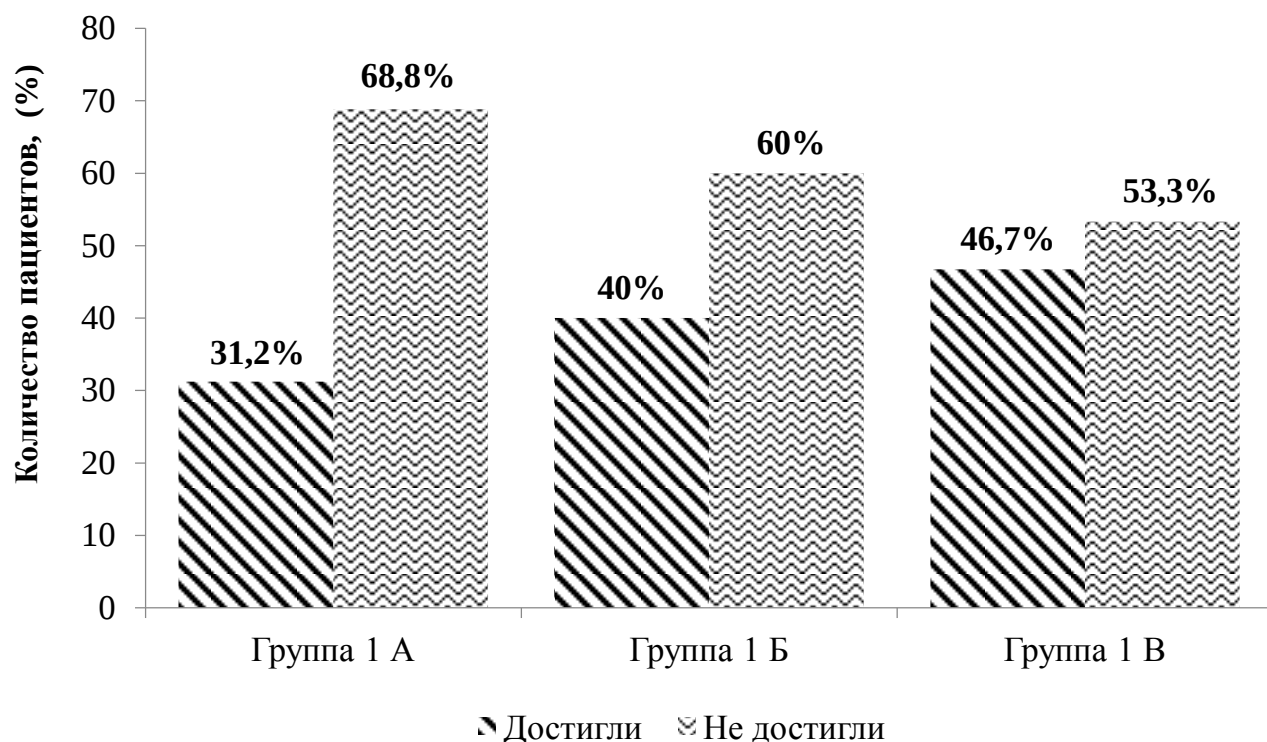


Рисунок 20 – Частота достижение целевых показателей АД среди СЧ пациентов с АГ через 4 недели лечения

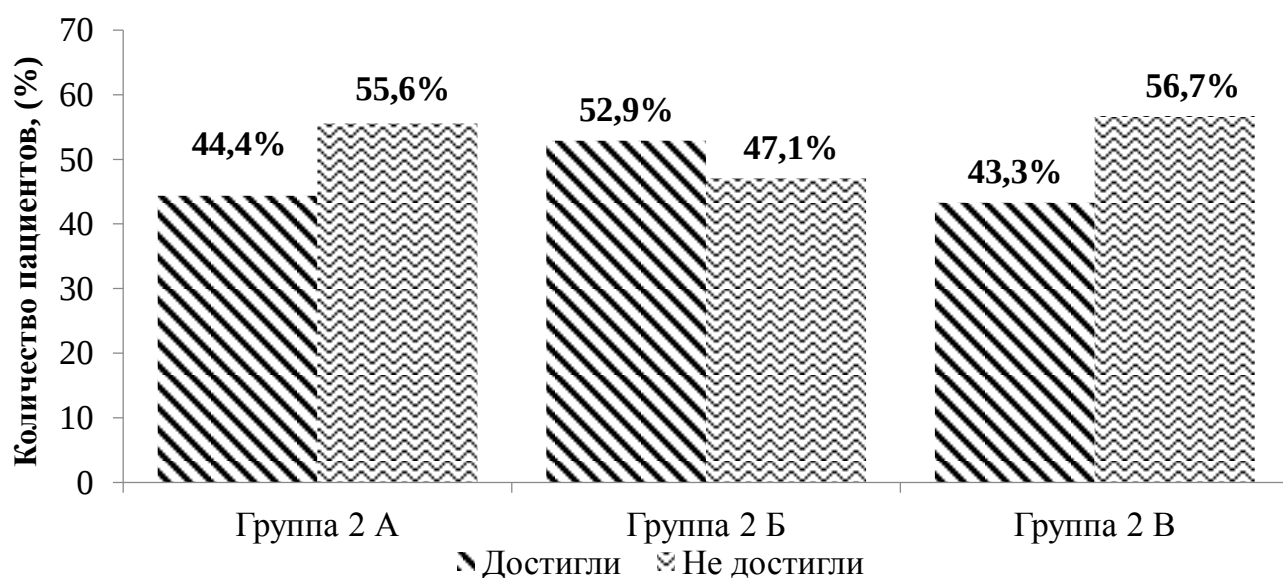
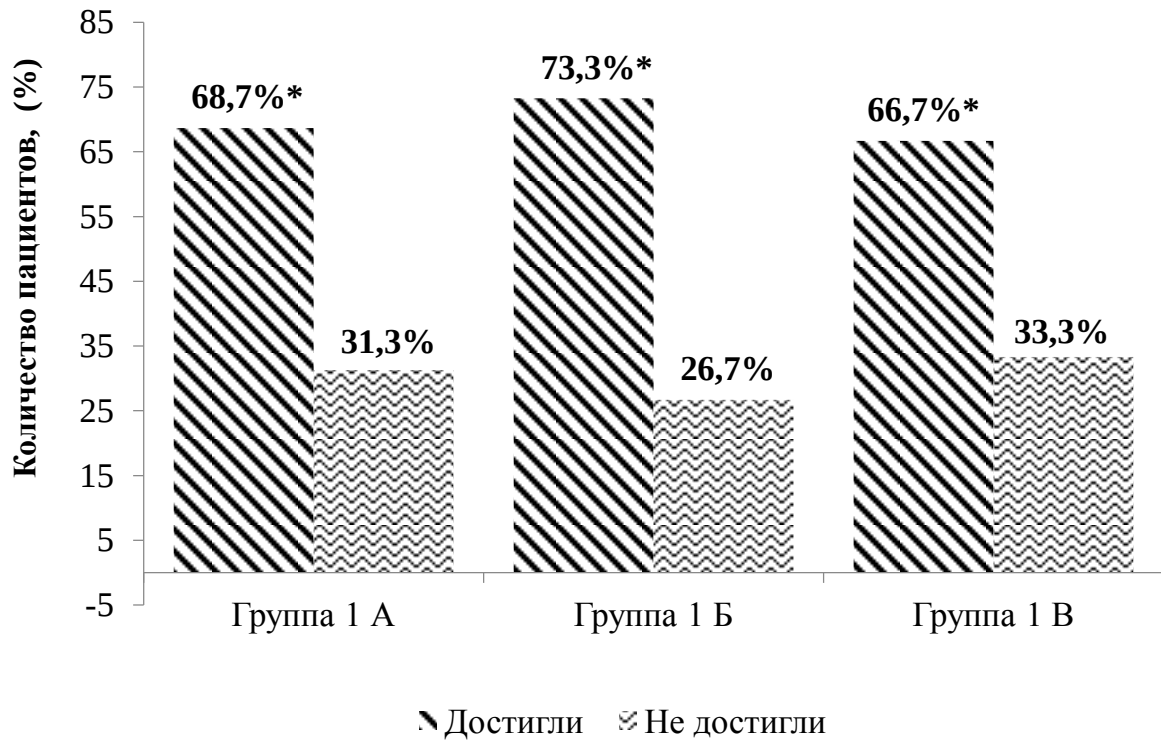


Рисунок 21 – Частота достижения целевых показателей АД среди СР пациентов с АГ через 4 недели лечения

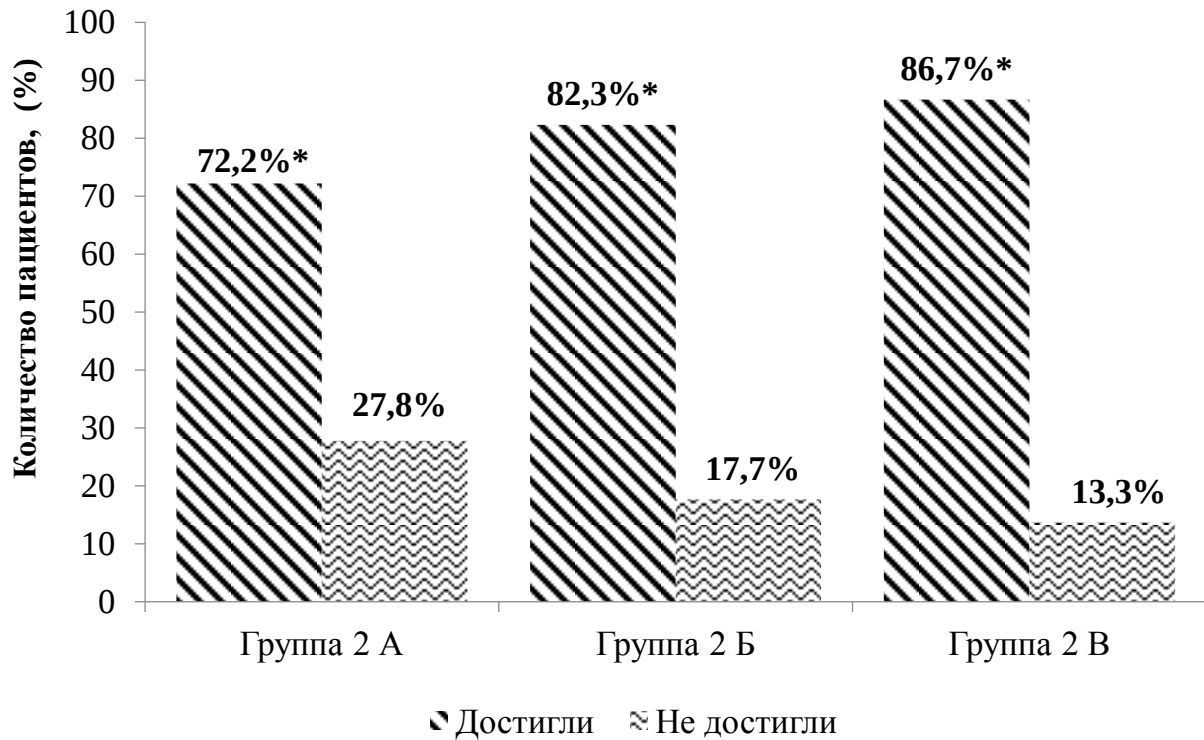


Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и через 8 недель лечения.

Рисунок 22 – Частота достижения целевых показателей АД среди СЧ пациентов с АГ через 8 недель лечения

Большинство пациентов с отрицательной реакцией на нагрузку солью через 8 недель лечения также достигли рекомендуемых показателей АД, причем наибольшее их количество (86,7%) отмечалось в группе 2 В, участники которой принимали периндоприл перед ночным сном, а амлодипин в утренние часы, в то время как в группе 2 А – у 72,2%, а в группе 2 Б – у 82,3% (рисунок 23).

Через 24 недели исследования подавляющее большинство его участников достигли целевых показателей АД. Однако бросается в глаза сравнительно большее число пациентов, исключенных из дальнейшего анализа в связи с недостижением целевых показателей в группах, где по условиям исследования оба препарата принимались в утренние часы: 1 А – в 12,5%, 2 А – в 5,6%. Для сравнения, в группе 1 Б не достигли целевых показателей 3,3% пациентов, в 2 Б – 3%, в 1 В – 3,3%, а в 2 В у всех участников регистрировались целевые показатели АД.



Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и через 8 недель лечения.

Рисунок 23 – Достижение целевых показателей АД среди СР пациентов с АГ через 8 недель лечения

Как следует из таблицы 24, наибольшие дозы периндоприла и амлодипина вынуждены были принимать солечувствительные пациенты, получавшие оба препарата в утренние часы (группа 1 А), при этом в остальных группах, независимо от солечувствительности, дозы препаратов были сопоставимы.

В исследовании были получены сопоставимые результаты по частоте достижения целевого АД и средним дозам использованных препаратов для всех групп СР, а также СЧ пациентов, принимавших периндоприл или амлодипин перед ночным сном, что соответствует недавно опубликованным результатам исследования TIME [119]. Однако в случае назначения СЧ пациентам обоих препаратов в утренние часы была отмечена большая медикаментозная нагрузка, а также меньшая частота достижения целевых показателей АД, что соответствует результатам исследований R. Hermida [144, 163, 164, 172, 175, 177].

Таблица 24 – Средние дозы используемых антигипертензивных препаратов

Группа	Периндоприл	Амлодипин
1 А	6,75 мг	8,5 мг
2 А	6,3 мг	7,2 мг
1 Б	6,3 мг	7,2 мг
2 Б	6,2 мг	7,7 мг
1 В	6,1 мг	7,7 мг
2 В	6,3 мг	7,8 мг

Сравнительный анализ динамики периферического АД у СЧ пациентов на фоне применения различных хронофармакотерапевтических схем дал возможность установить практически равнозначные изменения суточных и дневных показателей давления во всех группах больных. При этом в ночное время преимущественное снижение исследуемых параметров наблюдалось в тех группах, где один из антигипертензивных препаратов назначался непосредственно перед ночным сном (1 Б и 1 В). Не было зарегистрировано существенных отличий по таким показателям как утренний подъем по Карио, СУП САД и СУП ДАД, ВУП САД и ДАД.

Обращала на себя внимание различная динамика ЧСС в зависимости от примененной схемы антигипертензивной терапии: при назначении амлодипина в утренние часы (группы 1 А и 1 В) ЧСС становилось больше исходных показателей на 4,8% и 4,4% соответственно, тогда как при приеме амлодипина перед ночным сном (группа 1 Б) наблюдалось снижение ЧСС на 2,3% (таблица 25). Полученные результаты могут объясняться дополнительной рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы преимущественно в утренние часы на фоне приема дигидропиридинового АК.

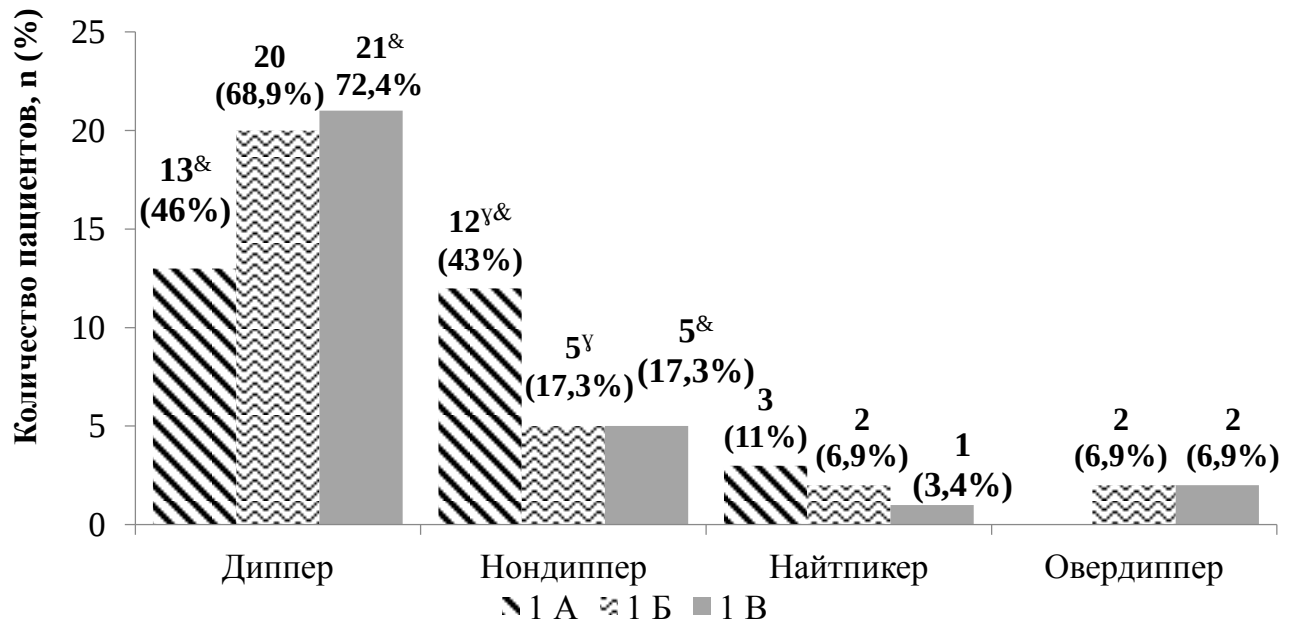
Через 24 недели антигипертензивной терапии среди СЧ пациентов с АГ физиологический профиль «диппер» встречался чаще в группах 1 В и 1 Б – в 72,4% и 68,9% случаев соответственно, в то время как в группе А – лишь в 46%.

Таблица 25 – Динамика показателей периферического АД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 А (n=28)	Группа 1 Б (n=29)	Группа 1 В (n=29)
Δ САД(с), mm Hg	-11,6 (-16,2-(-1,6))	-13,2 (-17,6-(-5,4))	-9,4 (-14,7-(-7,3))
Δ САД(д), mm Hg	-10,4 (-18,3-(-3,2))	-12,6 (-15,3-(-5,9))	-10,5 (-14,1-(-6,2))
Δ САД(н), mm Hg	-4,5 (-13,2-3,3) ^{у&}	-12,2 (-22,5-(-5,7)) ^у	-7,7 (-13,1-(-4,3)) ^{&}
Δ ДАД(с), mm Hg	-10,3 (-17,2-(-3,4))	-11,7 (-23,1-(-4,8))	-6,2 (-16,6-(-4,0))
Δ ДАД(д), mm Hg	-11,2 (-19,3 -(-4,2))	-11,3 (-21,0-(-7,2))	-9,7 (-17,2-(-5,6))
Δ ДАД(н), mm Hg	-3,5 (-11,7-2,2) ^{у&}	-12,2 (-17,8-(-4,3)) ^у	-6,6 (-13,3-(-3,7)) ^{&}
Δ СрАД(с), mm Hg	-9,3 (-17,8-1,6)	-11,9 (-20,4-(-7,7))	-9,3 (-14,1-(-5,8))
Δ СрАД(д), mm Hg	-10,7 (-17,3-(-2,4))	-12,2 (-19,3-(-3,9))	-9,8 (-16,2-(-6,4))
Δ СрАД(н), mm Hg	-4,1 (-17,6-9,2) ^у	-9,7 (-16,3-(-4,6)) ^у	-5,5 (-12,0-1,3)
Δ ПАД(с), mm Hg	-2,3 (-19,2-18,6)	-1,4 (-21,2-8,0)	-8,4 (-24,2-2,8)
Δ ПАД(д), mm Hg	-4,4 (-20,2-4,8)	-2,2 (-20,2-6,4)	-10,3 (-22,7-2,1)
Δ ПАД(н), mm Hg	-3,3 (-20,1-6,6) ^{у&}	-10 (-22-2) ^у	-11,6 (-14,4-2,2) ^{&}
Δ Утренний подъем по Карио, mm Hg	-10,5 (-43,5-42,1)	-12,2 (-35,6-22,4)	-2,4 (-33-22,8)
Δ СУП САД, mm Hg/h	-0,2 (-28,1-38,3)	-4,1 (-22,3-36,8)	0 (-53,6-68,1)
Δ СУП ДАД, mm Hg/h	10,6 (-33,5-48,0)	2,1 (-13,0-15,4)	4,6 (-15,4-10,8)
Δ ВУП САД, mm Hg	-10,7 (-39,2-9,9)	-6,3 (-27,2-48,6)	-15,5 (-20,4-(-2,7))
Δ ВУП ДАД, mm Hg	-16,5 (-33,7-1,8)	-2,3 (-16,2-38,4)	-8,3 (-27,6-10,1)
Δ Вар САД(с), mm Hg	-3,7 (-12,2-4,5)	-12,4 (-16,3-(-8,6))	-8,6 (-18,2-(-1,8))
Δ Вар САД(д), mm Hg	-4,2 (-10,1-(-1,3)) ^{у&}	-10,5 (-13,2-(-5,8)) ^у	-9,3 (-15,2-(-6,5)) ^{&}
Δ Вар САД(н), mm Hg	-3,7 (-10,2-2,8) ^{у&}	-9,8 (-14,4-(-2,1)) ^у	-15,2 (-18,5-(-3,7)) ^{&}
Δ Вар ДАД(с), mm Hg	0 (-6,5-4,1) ^{у&}	-11,3 (-16,7-(-7,4)) ^у	-2,6 (-12,1-(-3,7)) ^{&}
Δ Вар ДАД(д), mm Hg	-2,3 (-7,6-0,8)	-5,6 (-11,2-(-2,7))	1,5 (-12,5-6,5)
Δ Вар ДАД(н), mm Hg	-0,5 (-6,3-5,8) ^у	-4,5 (-12,2-(-1,4)) ^у	-0,8 (-8-6,4)
Δ ЧСС, уд/мин	4,8 (-1,6-12,4)	-2,3 (-6,2-4,7)	4,4 (-4,6-7,5)

Примечание: & – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и В; у – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и Б.

Вместе с тем профиль «нондиппер» чаще регистрировался в группе 1 А – в 43% случаев, против 17,3% в группах 1 Б и 1 В, «найтпикер» наблюдался у 11% пациентов 1 А группы, у 6,9% 1 Б группы и 3,4% группы 1 В. Снижение АД в ночное время более чем на 20% (профиль «овердиппер») встречался в 6,9% случаев в тех группах, где один из изучаемых антигипертензивных препаратов назначался перед ночным сном (группы 1 Б и 1 В) (рисунок 24).



Примечание: & – значимость различий между группами А и В; у - значимость различий между группами А и Б.

Рисунок 24 – Типы суточных профилей АД у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения

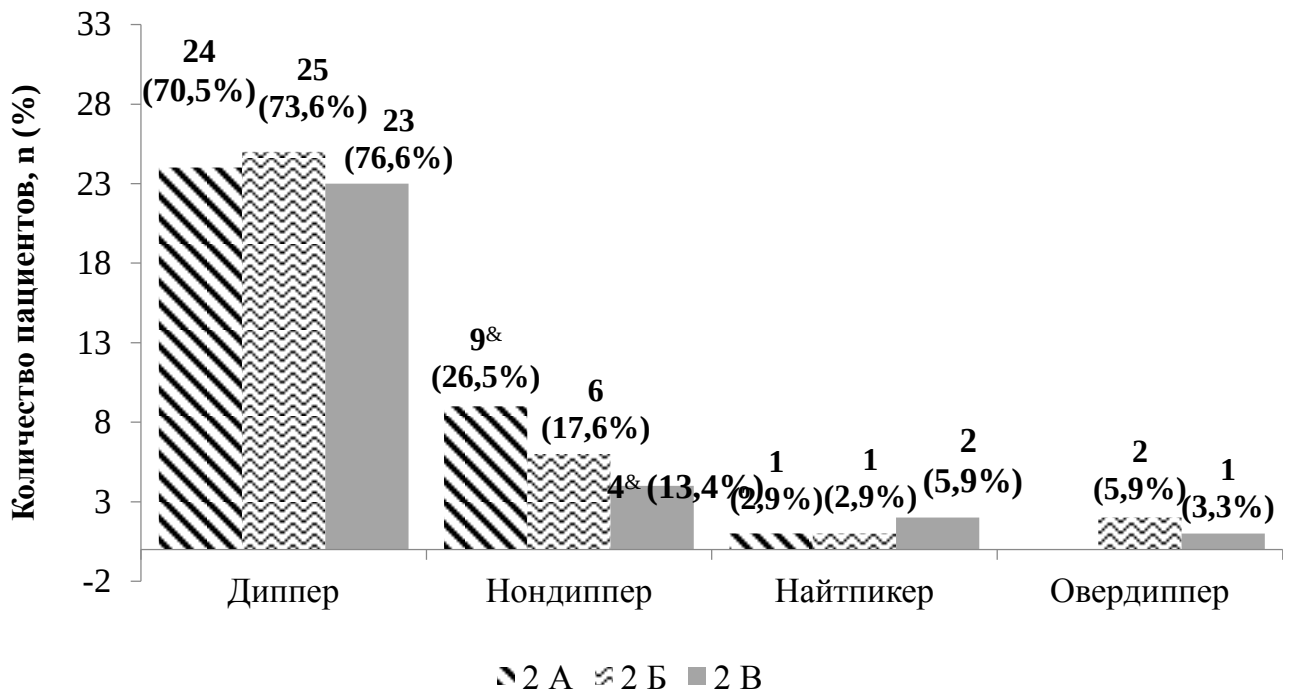
Динамика показателей периферического АД у СР больных с АГ на фоне различных схем антигипертензивной терапии представлена в таблице 26, из которой видно, что у пациентов всех трех групп отмечалось снижение основных изучаемых показателей. В отличие от лиц с положительной реакцией на водно-солевую нагрузку, среди СР пациентов отсутствовали выраженные межгрупповые различия в ночное время по большинству исследуемых параметров. Статистически значимые отличия были получены только между группами 2 А и 2 В при сопоставлении динамики ДАД (н), и между 2 А и 2 Б по динамике ПАД(с).

Таблица 26 – Динамика показателей периферического АД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения

Показатель	Группа 2 А (n=34)	Группа 2 Б (n=33)	Группа 2 В (n=30)
Δ САД(с), mm Hg	-12,4 (-20,6-(-4,8))	-13,5 (-22,4-(-7,6))	-7,6 (-16,3 -(-2,4))
Δ САД(д), mm Hg	-8,2 (-14,3-2,6)	-9,4 (-16,2-(-1,9))	-6,6 (-12,3-2,7)
Δ САД(н), mm Hg	-8,4 (-14,0-4,9)	-11,8 (-17,1-(-3,2))	-9,3 (-15,2-(-2,8))
Δ ДАД(с), mm Hg	-8,5 (-15,3-(-2,7))	-11,3 (-22,6-(-6,8))	-8,5 (-17,2-(-4,6))
Δ ДАД(д), mm Hg	-5,6 (-10,2-(-4,1))	-10,4 (-22,5-(-8,3))	-6,4 (-14,7-(-1,0))
Δ ДАД(н), mm Hg	-3,2 (-12,8-8,1) ^{&}	-6,2 (-14,3-2,7)	-9,5 (-18,6-(-3,7)) ^{&}
Δ СрАД(с), mm Hg	-10,7 (-18,1-1,6)	-14,4 (-22,6-(-6,2))	-8,6 (-16,2-1,3)
Δ СрАД(д), mm Hg	-5,2 (-12,3-3,9)	-9,4 (-17,1-(-0,6))	-7,8 (-13,2-0,8)
Δ СрАД(н), mm Hg	-5,6 (-9,1-4,0)	-5,3 (-10,5-1,8)	-8,4 (-14,2-(-3,1))
Δ ПАД(с), mm Hg	-6,5 (-8,5-6,3) ^у	-17,4 (-25,2-(-9,6)) ^у	-7,7 (-13,3-(-2,1))
Δ ПАД(д), mm Hg	-2,2 (-8,8-2,4)	-4,6 (-7,5-1,8)	-6,2 (-10,4-(-1,6))
Δ ПАД(н), mm Hg	-3,5 (-7,2-2,6)	-10,6 (-15,2-(-3,1))	-7,3 (-9,3-0,9)
Δ Утренний подъем по Карио, mm Hg	-10,0 (-36,4-38,1)	-10,0 (-42,3-44,8)	-13,2 (-34,6-25,5)
Δ СУП САД, mm Hg/h	-1,8 (-24,3-34,7)	-18,7 (-45,2-18,6)	-1,3 (-18,3-26,4)
Δ СУП ДАД, mm Hg/h	-10,5 (-27,5-35,0)	0,7 (-16,3-32,6)	0 (-14,0-33,5)
Δ ВУП САД, mm Hg	-7,4 (-35,3-19,5) ^{у&}	-18,7(-44,3-32,6) ^у	-9,6 (-36,4-9,5) ^{&}
Δ ВУП ДАД, mm Hg	-8,4 (-30,2-24,7)	-9,5 (-22,5-10,0)	-8,4 (-17,6-12,4)
Δ Вар САД(с), mm Hg	-2,7 (-6,8-4,1)	-1,6 (-6,4-4,9)	-7,6 (-14,2-(-5,4))
Δ Вар САД(д), mm Hg	-3,3 (-8,4-0)	-4,6 (-7,8-0,6)	-5,2 (-18,3-5,7)
Δ Вар САД(н), mm Hg	-7,2 (-11,5-(-1,7))	-3,7 (-8,6-2,2)	-5,5 (-10,4-(-2,6))
Δ Вар ДАД(с), mm Hg	-4,7 (-2,2-8,6)	-2,1 (-4,4-3,8)	-3,7 (-7,4-4,8)
Δ Вар ДАД(д), mm Hg	-2,4 (-4,8-0,7)	-0,6 (-4,4-2,6)	-2,5 (-8,5-2,0)
Δ Вар ДАД(н), mm Hg	-0,5 (-3,1-4,6)	-4,0 (-11,2-(-2,3))	0 (-4,1-6,5)
Δ ЧСС, уд/мин	2,8 (-6,6-10,4)	1,5 (-7,2-7,8)	8,3 (-2,2-14,5)

Примечание: & – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и В; у - значимость различий $\Delta\%$ между группами А и Б.

Изменения СПАД у СР пациентов на фоне использования различных вариантов антигипертензивной терапии представлены на рисунке 25.



Примечание: & – значимость различий между группами А и В.

Рисунок 25 – Типы суточных профилей АД у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения

Обращала на себя внимание более частая встречаемость патологического профиля «нондиппер» в группе 2 А: 26,5% против 17,6% в группе 2 Б и 13,4% в группе 2 В. При этом число больных с физиологическим профилем «диппер» превалировало и было сопоставимым: 70,5% в группе 2 А, 73,6% в группе 2 Б и 76,6% в группе 2 В. Через 24 недели антигипертензивной терапии в группах 2 Б и 2 В соответственно у 5,9% и 3,3% пациентов отмечалось чрезмерное снижение АД в ночное время (тип «овердиппер»).

Таким образом, независимо от солечувствительности и времени приема периндоприла и амлодипина во всех изученных группах снижались среднесуточные показатели периферического АД. Среди СЧ пациентов при утреннем использовании обоих препаратов (группа 1 А) наблюдалось преимущественное снижение среднесуточного и дневного АД, а при назначении

одного из лекарственных средств непосредственно перед ночным сном, наряду с дневным, уменьшалось и ночное АД. В группах СР пациентов было зарегистрировано более равномерное снижение АД в течение суток независимо от времени приема препаратов.

Следует также отметить уменьшение количества СЧ больных с профилем «диппер» в случае приема обоих антигипертензивных препаратов в утренние часы. Среди СР пациентов в группе 2 А чаще регистрировался профиль «нондиппер» - 26,5% против 17,6% в группе 2 Б и 13,4% в группе 2 В. В случае назначения одного из исследуемых препаратов непосредственно перед ночным сном у небольшого числа как СЧ, так и СР пациентов происходила трансформация СПАД в «овердиппер».

Важно подчеркнуть, что в группе 1 А было наибольшее количество исключенных из исследования пациентов в связи с недостижением целевых показателей АД через 24 недели лечения - 12,5%. Кроме того, участникам исследования из этой группы потребовались и более высокие дозы периндоприла (6,75 мг/сутки) и амлодипина (8,5 мг/сутки) для достижения целевого уровня АД.

4.5 Влияние хронофармакотерапии на центральное аортальное давление и артериальную жесткость в зависимости от солечувствительности пациентов

Независимо от времени приема антигипертензивных препаратов СЧ пациентами, нами установлено снижение таких показателей ЦАД как САДао, ДАДао, СрАДао в течение суток, а также в дневное и ночное время (таблица 27). При этом в группе 1 А наблюдалось увеличение ПАДао во все временные промежутки. В группе 1 В, напротив, происходило уменьшение ПАДао в течение суток, днем и ночью.

Динамика ЦАД у пациентов с отрицательной реакцией на водно-солевую нагрузку представлена на таблице 28.

Таблица 27 – Динамика показателей ЦАД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 А (n=28)	Группа 1 Б (n=29)	Группа 1 В (n=29)
САДао(с), mm Hg	-10,1 (-15,5-0,8)	-11,3 (-18,2-(-2,4))	-9,3 (-12,7-(-4,8))
САДао(д), mm Hg	-10,4 (-16,4-0,5)	-11,6 (-17,0-(-3,5))	-10,6 (-13,3-(-5,6))
САДао(н), mm Hg	-5,2 (-12,3-7,8) ^у	-11,7 (-17,1-(-4,4)) ^у	-5,6 (-10,2-(-3,4))
ДАДао(с), mm Hg	-10,2 (-17,7-(-3,1))	-11,0 (-23,2-(-4,6))	-7,3 (-15,6-(-4,0))
ДАДао(д), mm Hg	-11,3 (-20,5-4,6)	-10,0 (-22,4-(-6,2))	-10,0 (-16,5-(-5,7))
ДАДао(н), mm Hg	-4,7 (-14,0-0,9) ^у	-12,2 (-16,5-(-3,7)) ^у	-7,3 (-12,1-1,8)
СрАДао(с), mm Hg	-9,5 (-17,3-1,2)	-10,4 (-20,8-(-2,3))	-9,8 (-14,2-(-5,1))
СрАДао(д), mm Hg	-10,2 (-17,2-(-1,9))	-12,7 (-19,3-(-3,8))	-9,5 (-16,6-(-5,4))
СрАДао(н), mm Hg	-4,2 (-17,3-7,5)	-9,3(-18,2-(-4,5))	-5,6 (-12,3-4,2)
ПАДао(с), mm Hg	5,2 (-21,5-16,8) ^{&}	0,4 (-18,3-6,2) ^β	-8,6 (-20,4-5,9) ^{&β}
ПАДао(д), mm Hg	2,5 (-21,4-16,5) ^{&}	2,1 (-17,5-10,0) ^β	-10,5 (-23,2-0,1) ^{&β}
ПАДао(н), mm Hg	3,4(-14,3-32,9) ^{у&}	-4,1 (-18,2-3,4) ^у	-7,6 (-17,3-12,2) ^{&}
ИАУ 75(с), %	1,5 (-10,3-13,2)	2,8 (-7,2-14,4)	7,1 (-1,2-15,5)
ИАУ 75(д), %	0,7 (-11,6-13,4)	2,7 (-6,2-8,5)	4,6(-2,8-10,3)
ИАУ 75(н), %	1,5 (-8,2-10,5)	-3,3 (-7,5-6,2)	2,0(-4,2-6,5)
ДПИ 75(с), мс	5,4 (1,3-10,8)	2,4 (-4,6-5,2)	1,4 (-2,7-9,7)
ДПИ 75(д), мс	7,0 (2,6-15,7)	3,3 (-5,4-8,7)	0,5 (-3,5-6,3)
ДПИ 75(н), мс	1,9 (-4,4-8,3)	1,2 (-7,3-8,6)	2,6(-1,4-6,2)
АПАД 75(с),%	-2,0 (-4,5-3,1)	-1,3 (-3,0-2,5)	0(-4,1-2,0)
АПАД 75(д),%	-0,6 (-5,3-6,5)	2,2 (-4,7-12,6)	-1,3 (-5,3-3,2)
АПАД 75(н),%	0,5 (-5,4-6,8)	1,2 (-1,2-5,8)	-3,6 (-7,1-4,8)
ИСК 75(с),%	-4, (-21,2-12,7)	-5,4 (-18,6-10,3)	4,6 (-19,8-14,7)
ИСК 75(д),%	1,5 (-5,3-7,6)	-3,1 (-12,4-6,7)	-1,2 (-6,2-6,0)
ИСК 75(н),%	2,5 (0-8,2)	-1,8 (-5,5-7,8)	-4,4 (-8,7-6,3)

Примечание: & – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и В; у - значимость различий $\Delta\%$ между группами А и Б; β – значимость различий $\Delta\%$ между группами Б и В.

Таблица 28 – Динамика показателей ЦАД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения

Показатель	Группа 2 А (n=34)	Группа 2 Б (n=33)	Группа 2 В (n=30)
САДао(с), mm Hg	-4,6 (-8,5-6,4) ^{y&}	-12,4 (-22,6-(-4,7)) ^y	-7,0 (-18,2-(-2,8)) ^{&}
САДао(д), mm Hg	-3,7 (-6,3-5,0) ^{y&}	-11,8 (-21,2-(-6,9)) ^y	-6,6 (-9,5-0,7) ^{&}
САДао(н), mm Hg	-4,4 (-7,2-5,8) ^{y&}	-13,6 (-19,5-(-5,4)) ^y	-8,8 (-10,3-(-2,4)) ^{&}
ДАДао(с), mm Hg	-6,8 (-9,1-(-1,2)) ^{y&}	-12,2 (-22,3-(-9,0)) ^y	-8,6 (-14,6-(-6,7)) ^{&}
ДАДао(д), mm Hg	-4,7 (-9,3-2,4)	-9,6 (-14,8-(-6,1))	-6,5 (-10,2-(-2,3))
ДАДао(н), mm Hg	-5,8 (-8,2-1,6)	-7,5 (-11,3-(-2,8))	-7,3 (-10,7-(-3,5))
СрАДао(с), mm Hg	-5,3 (-8,7-3,9) ^y	-14,2 (-24,5-(-8,8)) ^y	-8,4 (-16,9-(-4,5))
СрАДао(д), mm Hg	-2,8 (-6,5-5,3) ^{y&}	-10,6 (-17,5-(-4,3)) ^y	-7,3 (-9,0-(-2,2)) ^{&}
СрАДао(н), mm Hg	-5,5 (-8,5-(-3,0))	-9,5 (-16,3-(-4,2))	-7,6 (-10,4-(-2,9))
ПАДао(с), mm Hg	-3,1 (-7,6-2,8) ^{y&}	-14,2 (-18,1-(-10,7)) ^y	-7,8 (-13,3-(-4,1)) ^{&}
ПАДао(д), mm Hg	-1,5 (-6,2-7,1) ^y	-7,6 (-11,2-(-2,0)) ^{yβ}	-2,4 (-8,7-1,9) ^β
ПАДао(н), mm Hg	-2,8 (-4,4-6,9) ^y	-12,5 (-18,6-(-4,4)) ^{yβ}	-1,5 (-6,6-3,1) ^β
ИАУ 75(с), %	5,5 (-4,3-7,5)	-5,0 (-9,2-1,3)	-6,6 (-10,2-(-2,5))
ИАУ 75(д), %	3,8 (-5,2-4,7) ^{y&}	-9,2 (-14,5-(-3,7)) ^y	-3,5 (-7-2,5) ^{&}
ИАУ 75(н), %	-0,5 (-4,4-5,8) ^{y&}	-6,8 (-9,1-0,8) ^y	-7,8 (-10,4-(-3,8)) ^{&}
ДПИ 75(с), мс	3,8 (-1,5-8,4)	-1,7 (-6,3-3,7)	-2,2 (-5,2-2,6)
ДПИ 75(д), мс	3,7 (-3,5-7,0)	-0,6 (-3,4-5,5)	-3,4 (-6,3-1,8)
ДПИ 75(н), мс	-2,2 (-7,9-2,2)	0 (-7,5-8,7)	1,6 (-4,4-5,9)
АПАД 75(с),%	0,2 (-5,8-7,3)	0,8 (-5,3-6,9)	0 (-4,2-3,7)
АПАД 75(д),%	0,8 (-3,2-4,5)	0,4 (-5,4-6,2)	0,5 (-4,7-6,9)
АПАД 75(н),%	-0,6 (-3,4-2,9)	-1,2 (-7,2-4,3)	-4,1 (-8,3-0)
ИСК 75(с),%	6,5 (2,5-14,8)	5,1 (-1,8-8,8)	-2,7 (-5,5-2,2)
ИСК 75(д),%	7,7 (3,5-16,0)	2,3 (-4,6-6,8)	-1,6 (-7,6-4,8)
ИСК 75(н),%	8,9 (1,6-15,2)	-0,5 (-7,2-3,6)	2,6 (-3,9-7,2)

Примечание: & – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и В; y - значимость различий $\Delta\%$ между группами А и Б; β – значимость различий $\Delta\%$ между группами Б и В.

Аналогично СЧ пациентам, независимо от времени приема антигипертензивных препаратов, во всех трех группах уменьшались основные показатели ЦАД. При этом степень снижения была различной: наибольшая – в группе 2 Б, наименьшая – в 2 А.

Таким образом, на фоне хронофармакотерапии с применением периндоприла и амлодипина, независимо от солечувствительности, отмечалось снижение таких показателей ЦАД, как САДао, ДАДао и СрАДао в течение суток, отдельно в дневное и ночное время. При этом среди СЧ пациентов наблюдалось достаточно равномерное снижение данных параметров, в то время как у СР больных более эффективный регресс регистрировался в группе 2 Б и в меньшей степени – в группе 2 В. У пациентов группы 2 А снижение показателей ЦАД было незначительным. Кроме этого, если у СЧ больных на фоне лечения ПАДао уменьшалось только в группе 1 В, то среди СР – во всех группах, и в большей степени – в группе 2 Б.

Как видно из таблицы 29, у пациентов с положительной пробой на солечувствительность независимо от времени приема препаратов наблюдалось уменьшение артериальной жесткости, что проявлялось повышением tОВ и tОВпр, снижением VПВ_{ао}, VПВ_{ао}пр и dP/dt.

Таблица 29 – Динамика показателей сосудистой жесткости ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 А (n=28)	Группа 1 Б (n=29)	Группа 1 В (n=29)
tОВ, мс	5,3 (1,5-8,7)	3,9 (0,5-7,8)	2,1 (-2,2-7,6)
tОВпр, мс	5,1 (1,2-8,4)	10,3 (3,2-14,7)	4,6 (1,1-8,4)
VПВ _{ао} , м/с	-4,6 (-11,3-(-1,7))	-2,1 (-12,1-8,6)	0,9 (-7,5-5,6)
VПВ _{ао} пр, м/с	-10,3 (-13,2-(-4,5))	-0,4 (-11,3-6,8)	-10,2 (-12,0-1,3)
AASI	-4,8 (-12,7-(-2,1))	2,2 (-11,7-8,8)	-9,6 (-16,5-(-3,2))
ИАУ, %	1,9 (-14,0-22,5)	-7,0 (-12,0-14,5)	-4,5 (-16,9-15,6)
ИАУпр, %	-4,0 (-17,3-16,5)	-4,6 (-18,2-12,4)	-1,8 (-17,3-14,8)
dP/dt, мм.рт.ст./с	-9,9 (-19,6-(-6,4))	-6,6 (-17,4-0,4)	-2,3 (-11,7-2,4)

При сравнении динамики основных показателей артериальной жесткости среди СР пациентов установлено их незначительное уменьшение во всех группах. При этом такие показатели, как AASI и dp/dt оказались статистически значимо выше в группе 2 А (таблица 30).

Таблица 30 – Динамика показателей сосудистой жесткости ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения

Показатель	Группа 2 А (n=34)	Группа 2 Б (n=33)	Группа 2 В (n=30)
tOB, мс	2,2 (-3,5-8,8)	1,7 (-4,2-6,8)	4,8 (0-10,2)
tOB _{пр} , мс	2,9 (-2,1-7,7)	2,4 (-1,8-8,1)	4,8 (1,4-10,3)
VПВ _{ао} , м/с	-4,5 (-9,6-(-1,3))	-5,2 (-10,4-(-1,2))	-0,4 (-7,7-6,5)
VПВ _{ао} _{пр} , м/с	0,1 (-4,2-5,5)	0 (-5,5-6,0)	-0,2 (-4,5-5,0)
AASI	-6,7 (-17,9-(-1,6)) ^{y&}	-18,9 (-29,5-(-9,4)) ^y	-8,9 (-17,3-(-4,1)) ^{&}
ИАУ, %	-3,2 (-17,4-14,5)	-1,2 (-15,3-12,8)	-4,6 (-18,8-6,5)
ИАУ _{пр} , %	-6,8 (-11,3-(-1,2))	-2,1 (-12,7-2,6)	-4,7 (-16,8-7,6)
dp/dt , мм.рт.ст./с	1,8 (-5,6-7,9) ^{y&}	-13,8 (-22,4-(-4,8)) ^y	-10,2 (-16,6-(-3,8)) ^{&}

Примечание: & – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и В; y – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и Б.

Таким образом, независимо от солечувствительности, применение периндоприла и амлодипина в индивидуально подобранных дозах показало достаточно высокую антигипертензивную и вазопротективную эффективность, что нашло отражение в снижении как периферического, так и центрального АД, а также показателей сосудистой жесткости. При этом пациентам 1 А группы для достижения целевого АД потребовались большие дозы препаратов. Кроме этого, у представителей данной группы среднесуточное АД снижалось преимущественно за счет его дневных значений, в связи с чем наблюдалось большее распространение патологических суточных профилей АД – «нондиппер» и «найтпикер». На фоне лечения отмечалось уменьшение артериальной жесткости независимо от солечувствительности и времени приема антигипертензивных препаратов.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СХЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА АНАТОМО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ

Одним из главных предикторов неблагоприятного течения и исхода АГ является поражение органов-мишеней, среди которых важное место занимает гипертрофия миокарда ЛЖ. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют об увеличении относительного сердечно-сосудистого риска у женщин на 49%, а мужчин на 57% в случае увеличения ММЛЖ на каждые 50 г [141, 270]. Механизмы формирования гипертрофии у пациентов с АГ являются многофакторными и включают в себя не только повышение периферического АД, но и высокую артериальную ригидность, а также тесно ассоциированное с ней увеличение давления в аорте [38, 152, 193, 195].

Еще одним важным патогенетическим звеном поддержания высокого АД, ремоделирования сосудистой стенки и миокарда ЛЖ является чувствительность к поваренной соли [195]. В связи с этим нами проведена оценка динамики показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов с положительной и отрицательной пробой на солечувствительность после 24 недель антигипертензивной терапии с использованием разных хронофармакотерапевтических схем и последующим межгрупповым сравнением полученных результатов. Определялась динамика основных параметров геометрии миокарда ЛЖ, размеры ЛП, а также типы ремоделирования миокарда ЛЖ (КГЛЖ, ЭГЛЖ, КРЛЖ).

5.1 Влияние комбинации периндоприла и амлодипина на основные показатели анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с различной солечувствительностью при приеме обоих препаратов в утренние часы

После 24 недель антигипертензивной терапии, включавшей прием периндоприла и амлодипина в утренние часы, среди СЧ больных наметилась тенденция к уменьшению основных показателей, характеризующих ремоделирование миокарда ЛЖ. Так, ИММЛЖ снизился на 9,6%, ММЛЖ – на 7,7%, ТМЖП – на 4,4%, ЗСЛЖ – на 4,4%, ОТС – на 6,2% (таблица 31). В это же время мы не наблюдали существенной динамики таких показателей, как КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ и размеров ЛП. Среди пациентов СР группы регистрировалось статистически значимое уменьшение ТМЖП – на 4,2%, ЗСЛЖ – на 4,9% и ОТС – на 10,6%. При этом мы не наблюдали, в отличие от СЧ группы снижения таких прогностически важных показателей, как ИММЛЖ и ММЛЖ, что, по нашему мнению, может объясняться их исходно меньшими значениями.

Таблица 31 – Динамика основных показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов 1 А и 2 А групп через 24 недели лечения

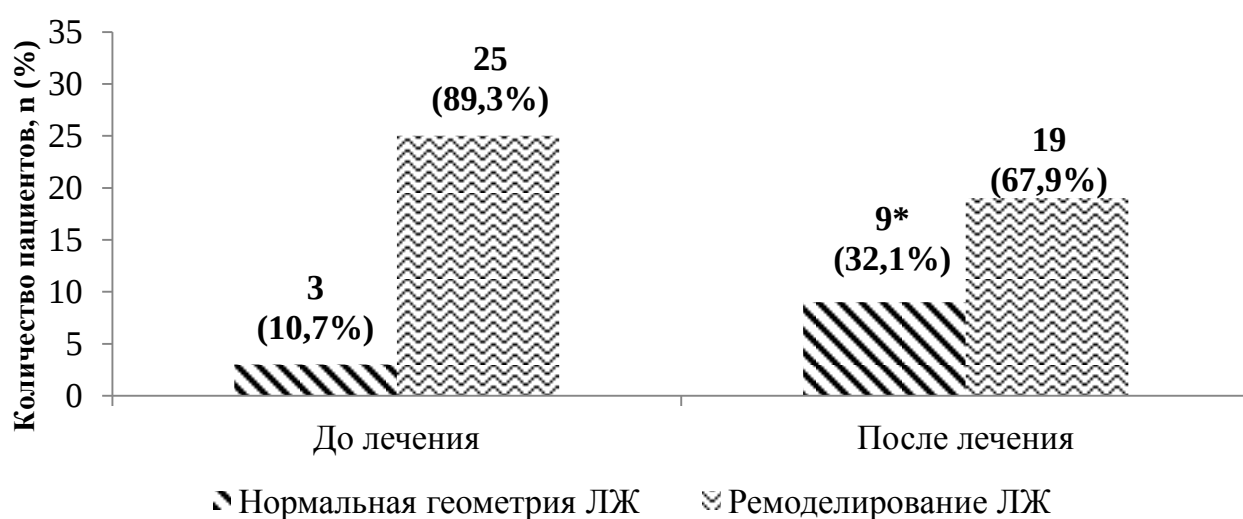
Показатели	Группа 1 А		Δ, %	Группа 2 А		Δ, %
	До лечения (n = 28)	После лечения (n = 28)		До лечения (n = 34)	После лечения (n = 34)	
ТМЖП, мм	12,2 (11,3-13,1)	11,5 (10,7-12,7)	-4,4*	11,8 (10,2-12,5)	11,2 (9,9-11,6)	-4,2*
ЗСЛЖ, мм	11,1 (10,3-11,7)	10,2 (9,4-11,3)	-4,4*	10,5 (9,3-11,6)	10,1 (9,4-10,2)	-4,9*
КДР ЛЖ, мм	49,6 (47,3-53,4)	50,2 (48,1-52,4)	0,6	48,6 (45,5-51,4)	49,5 (48,7-50,5)	2,1
КСР ЛЖ, мм	32,9 (31,5-35,8)	34,4 (32,2-36,2)	1,5	34,6 (31,9-36,4)	34,8 (34,1-36,3)	0,6
КДО ЛЖ, мл	112,8 (97,3-129,5)	118,1 (92,5-129,5)	1,3	107,5 (94,8-129,5)	115,5 (107,5-126,6)	4,9
КСО ЛЖ, мм	45,3 (40,8-55,5)	45,1 (37,8-54,2)	-2,3	45,9 (39,9-52,5)	46,7 (43,7-50,9)	0,8

Продолжение таблицы 31

Показатели	Группа 1 А		Δ , %	Группа 2 А		Δ , %
	До лечения (n = 28)	После лечения (n = 28)		До лечения (n = 34)	После лечения (n = 34)	
ИММЛЖ, г/м ²	112,6 (93,6-125,5)	105,5 (98,2-119,6)	-9,6*	94,4 (85,7-127,2)	103,6 (85-110,5)	0,4
ММЛЖ, г	216,1 (185,7-259,9)	218,1 (176,8-234,3)	-7,7*	184,3 (162-262,7)	179,8 (173,3-224,9)	-0,9
ОТС	0,46 (0,43-0,49)	0,43 (0,39-0,47)	-6,2*	0,47 (0,4-0,49)	0,41 (0,38-0,44)	-10,6*
ФВ, %	60,0 (56,5-62,3)	59,5 (58,4-61,4)	0,7	58,3 (55,7-61,5)	58,9 (56,5-61,9)	4,1
ЛП, мм	40,2 (36,6-42,4)	39,3 (35,7-41,5)	-1,2	39,3 (36,1-42,7)	39,5 (36,4-44,5)	1,2

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$.

На фоне 24 недель антигипертензивной терапии регистрировалось статистически значимое уменьшение ТМЖП, ЗСЛЖ и ОТС среди СР больных ($p < 0,05$). Также на фоне улучшения анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ, количество СЧ пациентов с его нормальной геометрией увеличилось с 10,7% до 32,1% ($p < 0,05$), а суммарное число больных со всеми типами ремоделирования ЛЖ уменьшилось с 89,3% до 67,9% (рисунок 26).

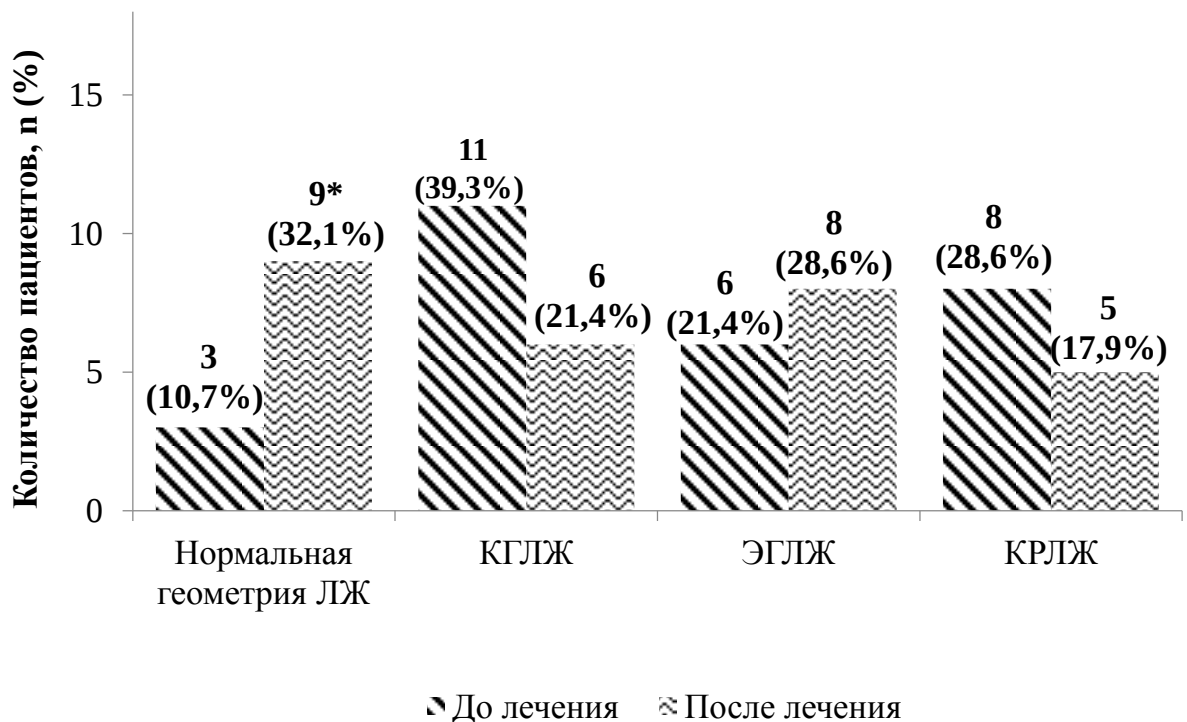


Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 26 – Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 1 А группе до и через 24 недели лечения

При анализе типов ремоделирования миокарда ЛЖ до и после лечения обращало на себя внимание уменьшение числа пациентов с КГЛЖ с 39,3% до 21,4%, а также КРЛЖ – с 28,6% до 17,9%, вместе с тем отмечалась тенденция к увеличению случаев ЭГЛЖ – с 21,4% до 28,6% (рисунок 27).

Таким образом, прием периндоприла и амлодипина СЧ пациентами в утренние часы улучшает отдельные анатомо-функциональные показатели ЛЖ и приводит к увеличению числа пациентов с нормальной его геометрией. Однако некоторый рост количества случаев ЭГЛЖ, хотя и статистически незначимый, может свидетельствовать о риске прогрессирования ремоделирования миокарда ЛЖ у части больных, даже достигших целевого уровня АД.



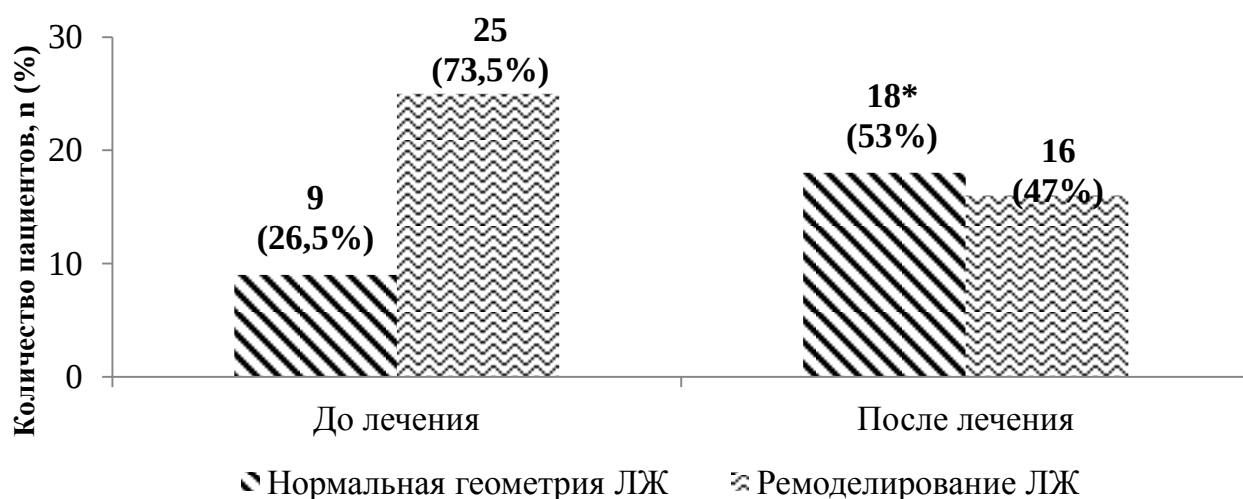
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 27 – Геометрия миокарда ЛЖ в 1 А группе до и через 24 недели лечения

Динамика анатомо-функционального состояния ЛЖ оценивалась у 34 СР пациентов с АГ, получавших периндоприл и амлодипин в утренние часы и достигших целевого уровня АД. Оказалось, что через 24 недели лечения было достигнуто статистически значимое уменьшение ЗСЛЖ на 4,9% и ОТС на 10,6%

($p < 0,05$). В то же время динамика остальных параметров была разнонаправленной (см. таблицу 31).

Как видно из рисунка 28, у 53% СР пациентов после 24 недель приема периндоприла и амлодипина в утренние часы регистрировалась нормальная геометрия ЛЖ, а суммарное количество больных с разными типами ремоделирования миокарда уменьшилось с 73,5 до 47%, что демонстрирует эффективность изученной антигипертензивной схемы в улучшении анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ у СР пациентов. Большую кардиопротективную направленность изученная хронотерапевтическая схема продемонстрировала у СР пациентов.



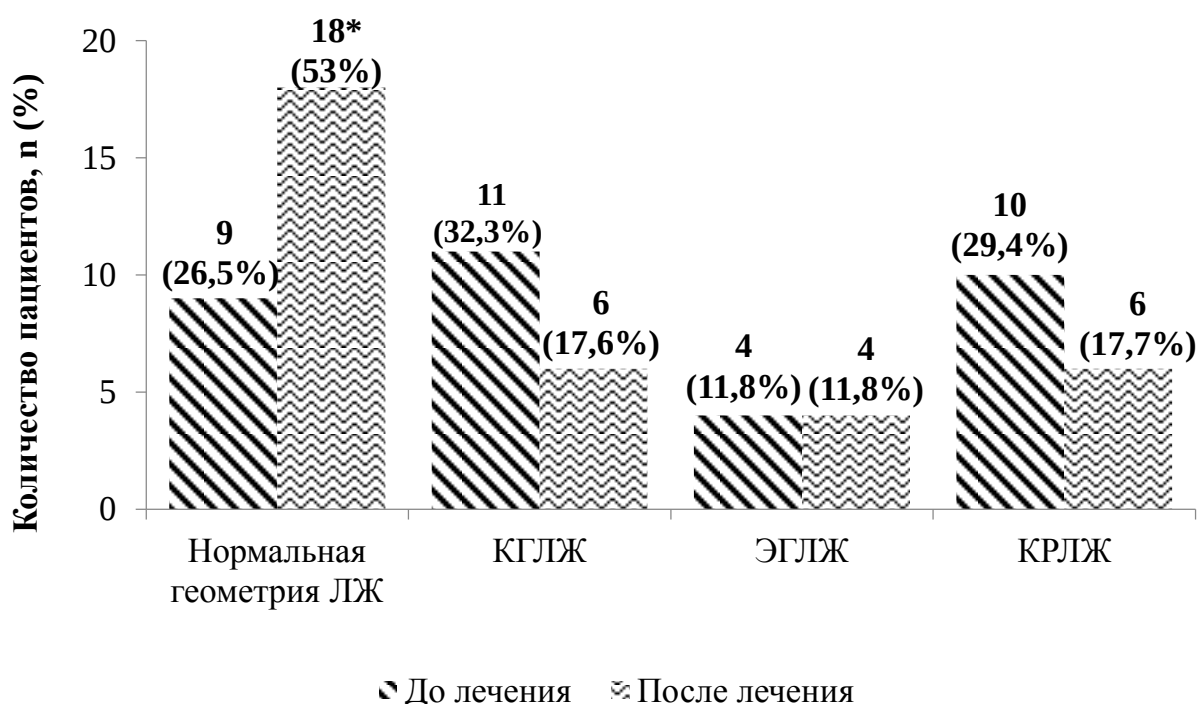
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 28 – Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 2А группе до и через 24 недели лечения

На фоне 24 недель комбинированной антигипертензивной терапии отмечалось также уменьшение количества пациентов с такими типами ремоделирования миокарда ЛЖ, как КГЛЖ и КРЛЖ. Количество пациентов с ЭГЛЖ осталось неизменным (рисунок 29).

Таким образом, среди СЧ пациентов, достигших целевых показателей АД, прием периндоприла и амлодипина в утренние часы на протяжении 24 недель приводил к статистически значимому снижению только части параметров, характеризующих ремоделирование миокарда ЛЖ. Несмотря на это наблюдалось

увеличение числа лиц с нормальной его геометрией и уменьшение количества больных с патологическим типом ремоделирования – КГЛЖ.



Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 29 – Геометрия миокарда ЛЖ в 2 А группе до и через 24 недели лечения

5.2 Влияние комбинированной фармакотерапии на основные показатели анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с различной солечувствительностью, при приеме периндоприла в утренние часы и амлодипина перед ночным сном

С целью оценки влияния хронофармакотерапевтической схемы, включавшей прием периндоприла в утренние часы и амлодипина перед сном на анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ у 29 СЧ пациентов, достигших целевых показателей АД (группа 1 Б), проведено сравнение результатов ЭХО-КГ в начале и через 24 недели антигипертензивной терапии.

На фоне лечения было выявлено снижение основных исследуемых параметров. Так, ТМЖП уменьшилась на 14,2%, ИММЛЖ на 13,5% ($p<0,01$), КСО ЛЖ на 6,2%, ОТС на 8,7%, ММЛЖ на 13,2%, а ФВ в свою очередь выросла на 3,3% ($p<0,05$) (таблица 32).

Таблица 32 – Динамика основных параметров анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов 1 Б и 2 Б групп через 24 недели лечения

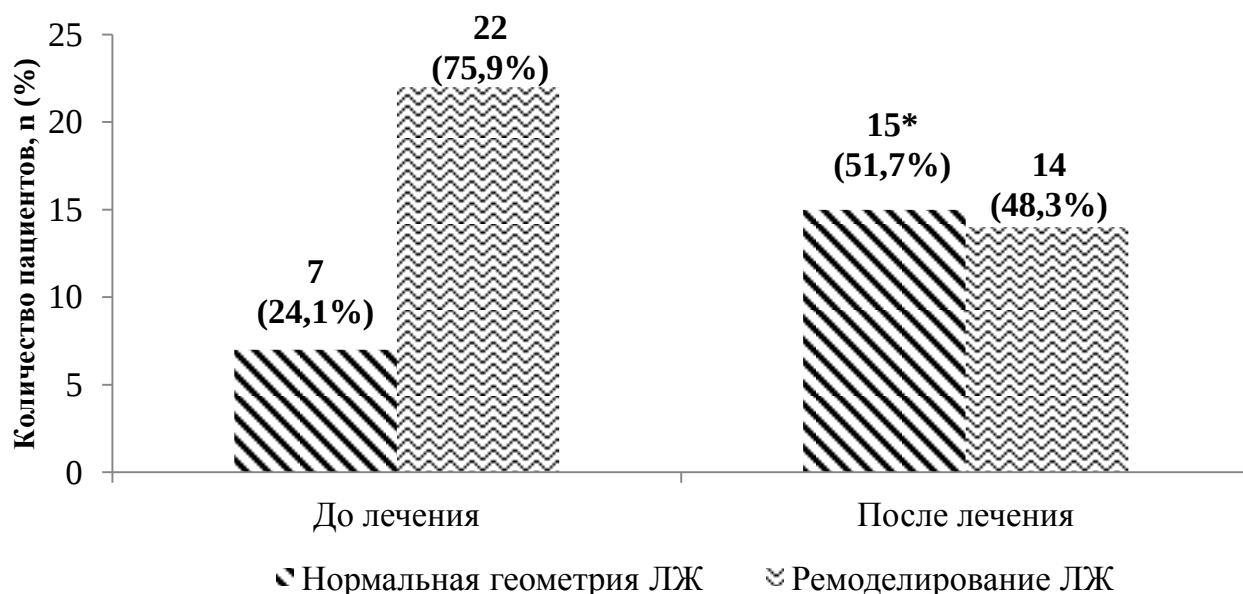
Показатели	Группа 1 Б		Δ , %	Группа 2 Б		Δ , %
	До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)		До лечения (n = 33)	После лечения (n = 33)	
ТМЖП, мм	12,7 (11,3-14,5)	11,2 (10,6-12,7)	-14,2**	10,7 (10,1-12,2)	10,1 (9,2-11,2)	-8,1
ЗСЛЖ, мм	10,7 (9,0-12,8)	9,5 (8,9-11,3)	-3,7	10,2 (9,1-11,2)	9,2 (9,0-10,1)	-2,3
КДР ЛЖ, мм	51,2 (47,2-52,3)	48,7 (47,2-51,6)	-1,2	49,1 (46,5-51,3)	47,5 (46,4-50,2)	-1,7
КСР ЛЖ, мм	34,2 (31,9-36,3)	33,1 (31,7-34,5)	-1,8	34,8 (33-35,7)	33,7 (32,9-34,9)	-1,2
КДО ЛЖ, мл	123,8 (102,9-129,5)	107,5 (103,8- 123,8)	-2,2	112,8 (98,5-123,8)	104,9 (94,6-118,2)	-4,5
КСО ЛЖ, мм	47,1 (42,2-53,1)	41,5 (36,6-47,2)	-6,2*	45,6 (41,8-50,8)	45,1 (41,6-48,4)	-1,7
ИММЛЖ, г/м ²	115,3 (98,3-127,5)	95,7 (84,2-110,2)	-13,5*	103,4 (95,8-110,7)	94,2 (85,1-99,9)	-10,7*
ММЛЖ, г	222,7 (190,8-258,7)	186,7 (162,4- 231,3)	-13,2*	189,1 (168,1-216,1)	170,6 (148,6-188,5)	-12,9*
ОТС	0,47 (0,41-0,52)	0,43 (0,4-0,46)	-8,7*	0,41 (0,39-0,46)	0,41 (0,38-0,43)	0
ФВ, %	60,2 (58,3-62,5)	62,1 (60,3-65,8)	3,3*	58,2 (57,3-59,1)	60,5 (58,9-62,5)	4,2*
ЛП, мм	40,4 (37,3-44,3)	38,6 (36,2-42,7)	-2,1	38,6 (36,2-40,7)	37,5 (36,1-40,3)	-0,5

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p<0,05$.

Как видно из рисунка 30, на фоне данной хронофармакотерапевтической схемы произошло увеличение количества СЧ пациентов с нормальной геометрией ЛЖ – с 24,1% до 51,7% ($p<0,05$), а также наметилась тенденция к снижению суммарного количества случаев ремоделирования миокарда ЛЖ (с 75,9% до 48,3%).

Наряду с увеличением числа пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, произошло снижение случаев КГЛЖ с 44,8% до 27,6%, а ЭГЛЖ с 20,7% до 6,9% (рисунок 31).

Таким образом, прием периндоприла в утренние часы и амлодипина перед ночным сном не только снижал исходно увеличенные основные анатомо-функциональные показатели ЛЖ, но и положительным образом влиял на ФВ. Кроме того, на фоне проведенного лечения возросло количество пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и уменьшилась частота регистрации прогностически неблагоприятных форм ремоделирования – КГЛЖ и ЭГЛЖ ($p<0,05$).

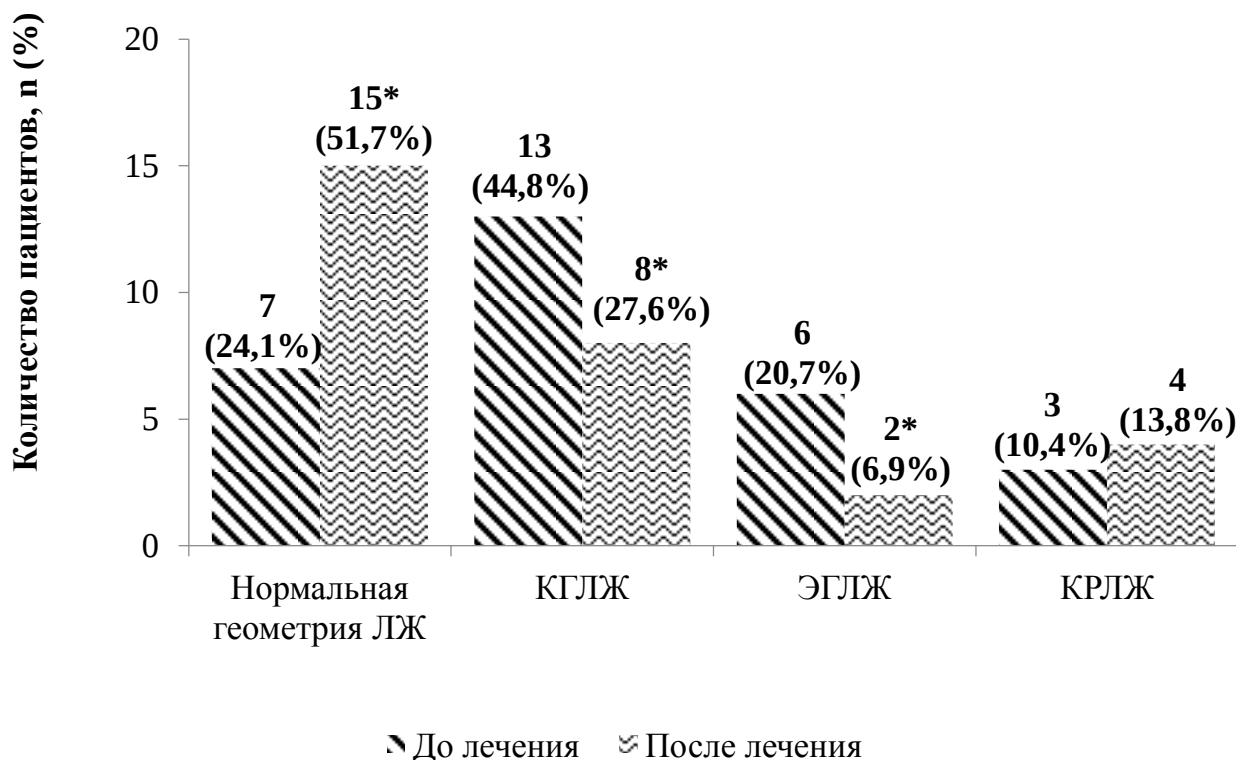


Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 30 – Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 1 Б группе до и через 24 недели лечения

Для проведения сравнительного анализа динамики параметров ремоделирования миокарда ЛЖ среди СР лиц на фоне 24 недель лечения периндоприлом в утренние часы и амлодипином непосредственно перед ночным

сном (группа 2 Б) было обследовано 33 пациента с отрицательной реакцией на солевую нагрузку, достигших на фоне лечения целевых показателей АД.



Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 31 – Геометрия миокарда ЛЖ в 1 Б группе до и через 24 недели лечения

На фоне лечения было установлено статистически значимое снижение ИММЛЖ на 10,7% и ММЛЖ на 12,9% ($p < 0,05$). Остальные показатели существенно не изменились (см. таблицу 32).

Кроме того, у СР пациентов, принимавших в течение 24 недель периндоприл утром и амлодипин перед ночным сном, отмечалась тенденция к улучшению анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ. Так, если исходно геометрия ЛЖ была нормальной у 30,3% больных, а у 69,7% имел место один из видов ремоделирования, то через 6 месяцев частота регистрации нормальной геометрии ЛЖ достигла 54,5%, тогда как один из видов ремоделирования встречался у 45,5% пациентов (рисунок 32).

Обращало на себя внимание и уменьшение на фоне лечения количества пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования миокарда ЛЖ: КГЛЖ – с 24,2% до 18,2%, ЭГЛЖ – с 30,3% до 12,2%.

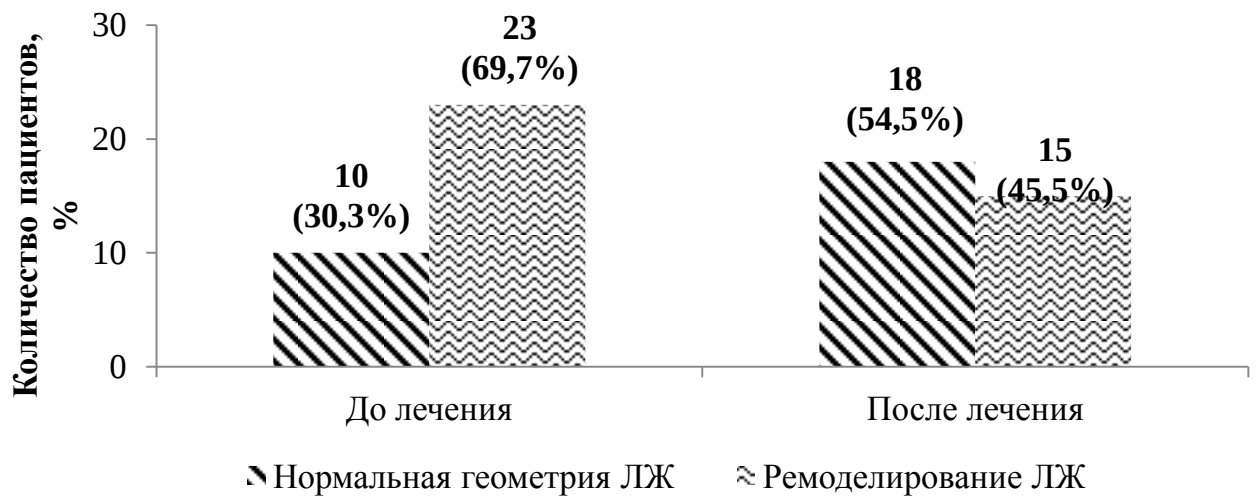
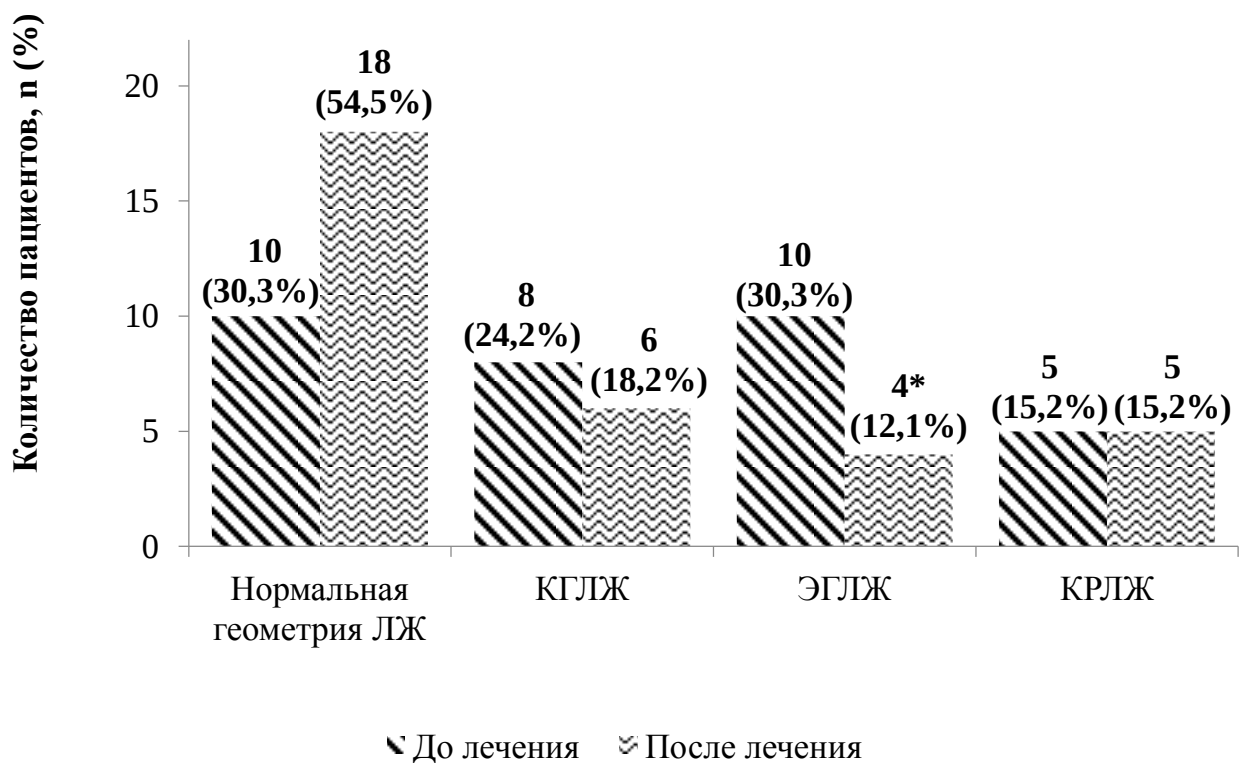


Рисунок 32 – Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 2 Б группе до и через 24 недели лечения

В это же время число больных с менее патологическим типом ремоделирования – КРЛЖ, осталось неизменным и составило 15,2% (рисунок 33).



Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Рисунок 33 – Геометрия миокарда ЛЖ в 2 Б группе до и через 24 недели лечения

Таким образом, хронофармакотерапевтическая схема, включавшая прием периндоприла в утренние часы и амлодипина непосредственно перед ночным сном, оказалась эффективной не только в достижении целевых показателей АД и нормализации СПАД, но и в отношении параметров ремоделирования миокарда ЛЖ, что привело к уменьшению числа пациентов с прогностически неблагоприятными типами ремоделирования (КГЛЖ и ЭГЛЖ) и увеличению количества лиц с нормальной геометрией миокарда ЛЖ. В это же время необходимо отметить, что эффективность изученной схемы в обеспечении регресса параметров ремоделирования миокарда ЛЖ в первую очередь среди СЧ пациентов может быть связана с их более высокими исходными показателями в сравнении с СР группой.

5.3 Влияние комбинированной фармакотерапии на основные показатели анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с различной солечувствительностью, при приеме периндоприла перед ночным сном и амлодипина в утренние часы

Влияние приема периндоприла в вечернее время и амлодипина утром изучалось у 29 СЧ пациентов (группа 1 В), которые на фоне 24 недель антигипертензивной терапии достигли целевых значений АД.

В результате повторного эхокардиографического исследования в изучаемой группе выявлялось статистически значимое снижение ИММЛЖ на 6,1%, МММЛЖ на 6,6%, а также ТМЖП на 8,7% ($p < 0,05$) (таблица 33). При этом остальные параметры не претерпели значимых изменений.

Важно, что не смотря на снижение только ряда показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ, изученная схема оказывала положительное влияние на его геометрию. Так, на начальном этапе лишь у 37,9%

пациентов имела место нормальная геометрия ЛЖ, в то время как у 62,1% отмечался один из видов ремоделирования миокарда.

Таблица 33 – Динамика основных параметров анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов 1 В и 2 В групп через 24 недели лечения

Показатель и	Группа 1 В		Δ , %	Группа 2 В		Δ , %
	До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)		До лечения (n = 29)	После лечения (n = 29)	
ТМЖП, мм	12,7 (11,4-14,2)	11,3 (10,5-12,6)	-8,7*	12,4 (11,0-14,2)	11,3 (10,5-12,3)	-6,4*
ЗСЛЖ, мм	10,7 (9,1-11,3)	10,5 (9,2-11,1)	-0,4	10,8 (9,2-11,6)	10,0 (9,2-10,7)	-7,1
КДР ЛЖ, мм	51,2 (48,2-54,6)	50,4 (49,3-54,2)	-0,3	49,5 (47,2-53,6)	49,5 (48,4-53,5)	0
КСР ЛЖ, мм	35,3 (33,8-37,8)	35,5 (34,5-37,3)	-0,9	35,2 (34,4-37,2)	34,9 (34,3-37,1)	-0,8
КДО ЛЖ, мл	123,8 (107,5-123,3)	118,2 (112,8-141,3)	-2,7	115,3 (102,3-135,3)	115,5 (107,5-135,3)	0,2
КСО ЛЖ, мм	50,5 (46,2-54,1)	49,6 (47,3-53,1)	-1,6	48,5 (39,9-57,9)	47,4 (41,7-53,1)	-2,1
ИММЛЖ, г/м ²	119,6 (92,3-142,9)	109,8 (88,3-117,5)	-6,1*	100,1 (86,2-119,7)	94,2 (84,1-105,3)	-6,1*
ММЛЖ, г	205,2 (179,1-277,7)	202,5 (179,8-230,9)	-6,6*	204,6 (167,8-254,5)	191,5 (173,9-218,5)	-5,8
ОТС	0,44 (0,41-0,47)	0,42 (0,4-0,45)	-3,6	0,45 (0,41-0,47)	0,42 (0,39-0,44)	-6,4*
ФВ, %	58,3 (57,2-61,9)	59,2 (56,1-61,4)	2,6	58,5 (56,3-61,7)	60,2 (58,2-63,8)	4,9*
ЛП, мм	40,5 (38,3-42,5)	38,5 (36,2-40,5)	-1,5	38,5 (36,3-40,7)	37,4 (35,2-39,6)	-2,2

Примечание: $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и после 24 недель лечения; * - $p < 0,05$.

Через 24 недели антигипертензивной терапии число пациентов с нормальной геометрией ЛЖ увеличилось до 55,2%, а суммарное количество случаев ремоделирования снизилось с 62,1% до 44,8% (рисунок 34).

На фоне проводимого лечения, кроме увеличения количества пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, наблюдалось снижение числа больных с патологическими типами ремоделирования: КГЛЖ – с 27,6% до 13,8%, а также ЭГЛЖ – с 27,6% до 20,7%. (рисунок 35). В это же время нами было отмечено незначительное увеличение количества пациентов с прогностически менее значимым типом ремоделирования – КРЛЖ.

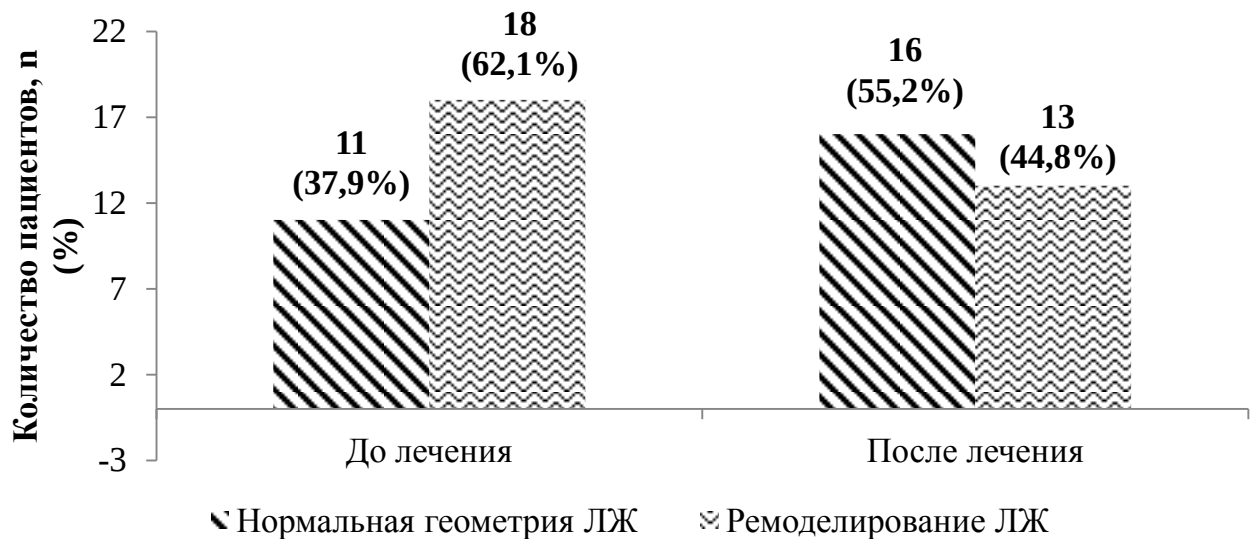


Рисунок 34 – Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 1 В группе до и через 24 недели лечения



Рисунок 35 – Геометрия миокарда ЛЖ в 1 В группе до и через 24 недели лечения

С целью оценки влияния приема периндоприла в вечернее время и амлодипина в утренние часы на показатели ремоделирования миокарда ЛЖ у СР пациентов с АГ обследовано 30 пациентов, достигших целевых показателей АД. При этом установлено снижение большинства параметров, характеризующих ремоделирование миокарда ЛЖ.

Так, ТМЖП уменьшилась на 6,4%, ИММЛЖ на 6,1%, ОТС на 6,4%, а ФВ выросла на 4,9% ($p < 0,05$). Однако КДР ЛЖ, КСР ЛЖ и КДО ЛЖ не изменились, а снижение ЗСЛЖ, КСО ЛЖ и ММЛЖ не было статистически значимым (см. таблицу 33).

Как видно из рисунка 36, до начала лечения только у 36,7% СР пациентов регистрировалась нормальная геометрия миокарда ЛЖ, в то время как у 63,3% имел место один из видов его ремоделирования.

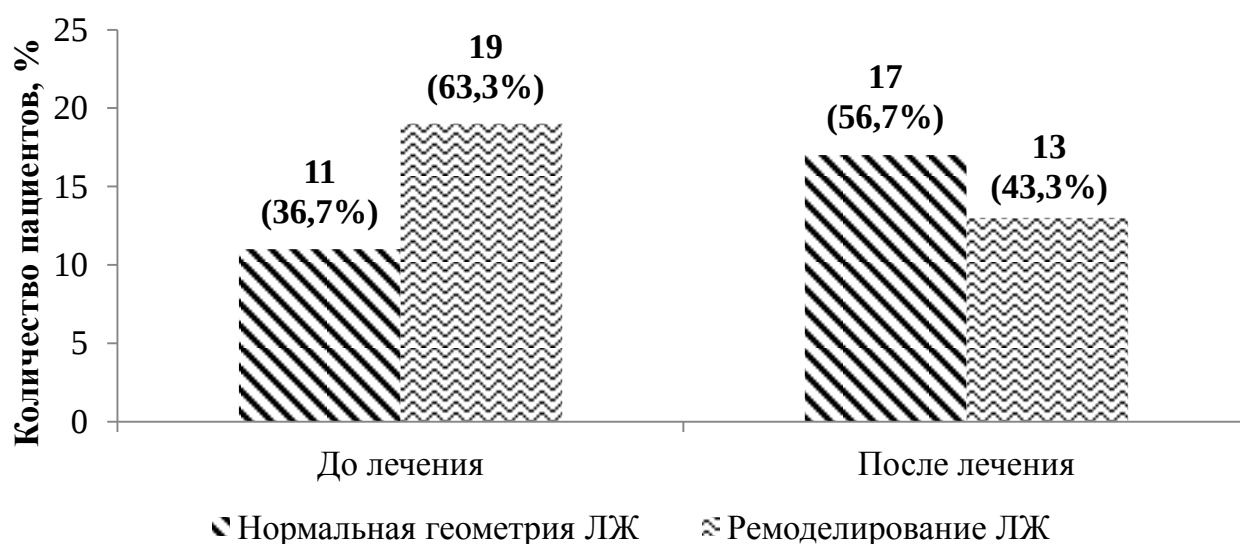


Рисунок 36 – Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 2 В группе до и через 24 недели лечения

Через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии наблюдалось увеличение числа пациентов с нормальной геометрией ЛЖ до 56,7% и снижение случаев его ремоделирования до 43,3%.

На фоне данной схемы лечения, кроме увеличения количества пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, также наблюдалась тенденция к снижению распространенности КРЛЖ, КГЛЖ и ЭГЛЖ (рисунок 37).

Таким образом, как у СЧ, так и у СР пациентов с АГ назначение периндоприла в вечернее время и амлодипина утром приводило к снижению ряда параметров, характеризующих нарушение анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ, а также способствовало нормализации его геометрии и снижению таких прогностически неблагоприятных типов ремоделирования как КГЛЖ и ЭГЛЖ. Исходя из полученных результатов, можно предполагать эффективность изученной схемы не только в достижении целевых показателей АД и нормализации СПАД, но и в улучшении анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ.

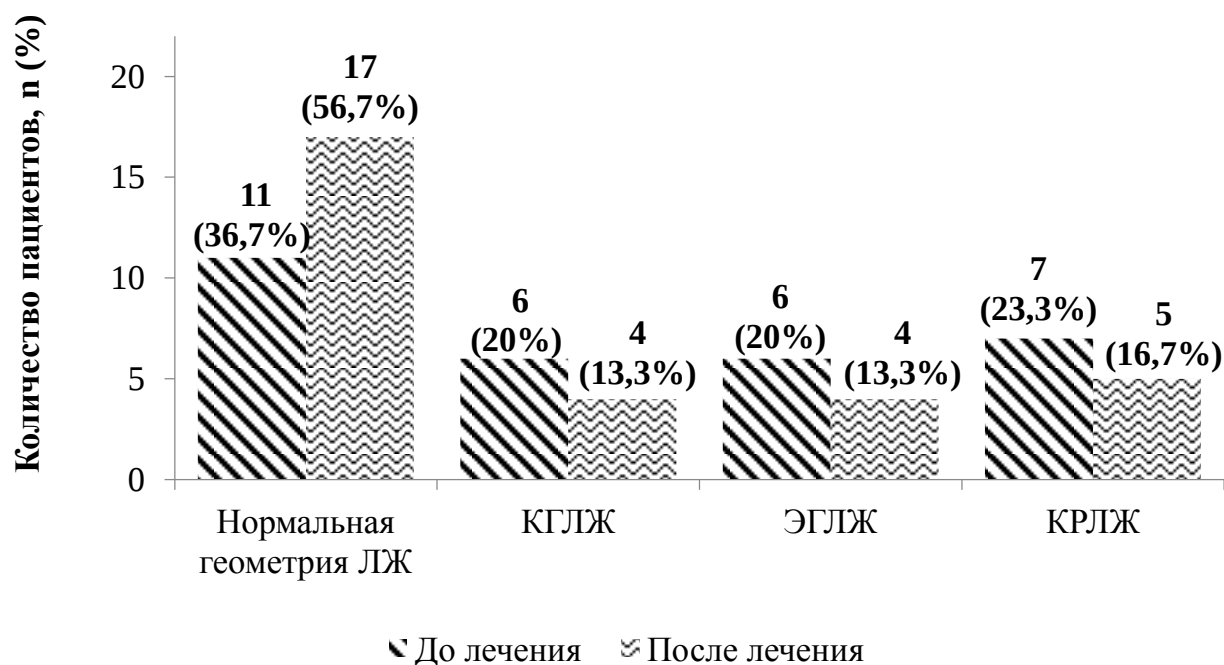


Рисунок 37 – Геометрия миокарда ЛЖ в 2 В группе до и через 24 недели лечения

5.4 Сравнительная характеристика влияния различных хронофармакотерапевтических схем на анатомо-функциональные показатели миокарда левого желудочка пациентов с различной солечувствительностью

При сопоставлении динамики показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ среди пациентов с положительной пробой на

солечувствительность в зависимости от примененной хронофармакотерапевтической схемы наибольшее снижение выявлено в группе 1 Б. Так, ТМЖП уменьшилась на 14,2%, в то время как в группе 1 В – на 8,7%, а в 1 А – на 4,2%. ИММЛЖ также в большей степени снизился в группе 1 Б – на 13,5% против 9,6% в 1 А и 6,1% в 1 В. Наибольшее снижение ММЛЖ также отмечалось в 1 Б группе – на 13,2% против 7,7% и 6,6% в 1 А и 1 В соответственно. На фоне лечения во всех группах наблюдалось увеличение ФВ, причем в 1 Б и 1 В, по сравнению с 1 А разница оказалась статистически значимой ($p < 0,05$) (таблица 34).

Таблица 34 – Динамика основных показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения

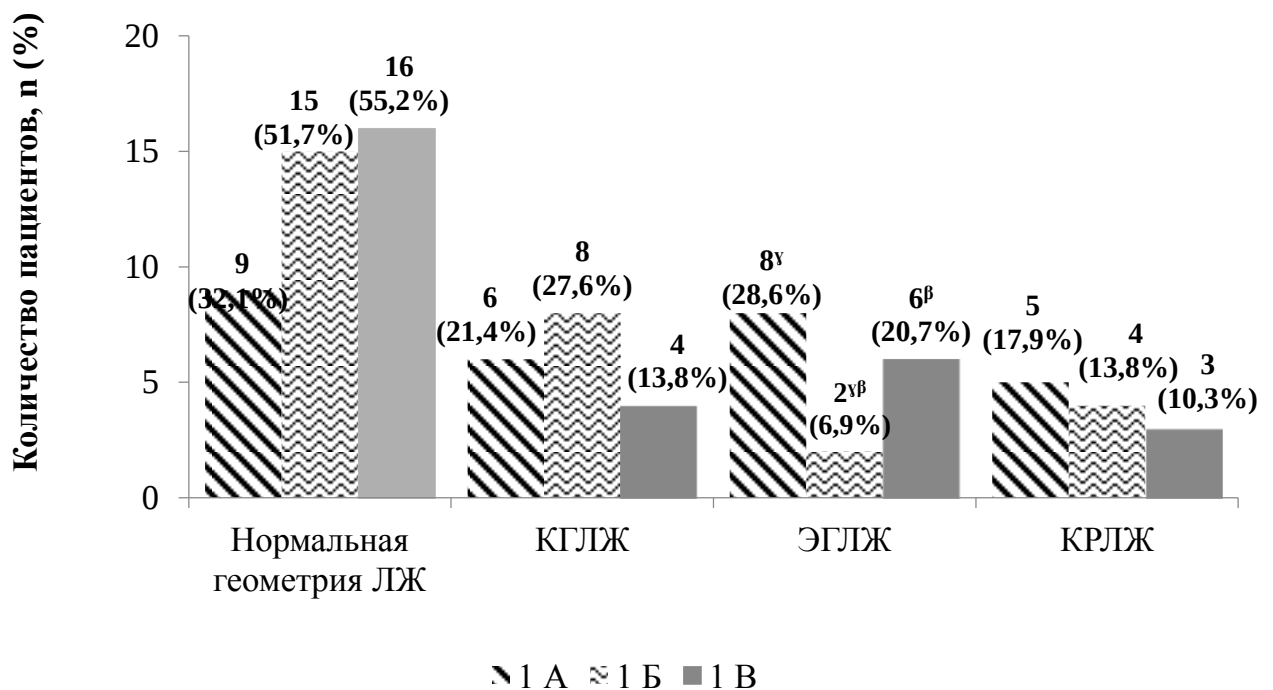
Показатель	Группа 1 А (n=28)	Группа 1 Б (n=29)	Группа 1 В (n=29)
ТМЖП, мм	-4,2 ^{у&}	-14,2 ^{уВ}	-8,7 ^{&В}
ЗСЛЖ, мм	-4,4 ^{&}	-3,7 ^В	-0,4 ^{&В}
КДР ЛЖ, мм	0,6	-1,2	-0,3
КСР ЛЖ, мм	1,5	-1,8	-0,9
КДО ЛЖ, мл	1,3	-2,2	-2,7
КСО ЛЖ, мм	-2,3	-6,2	-1,6
ИММЛЖ, г/м ²	-9,6 ^у	-13,5 ^{уВ}	-6,1 ^В
ММЛЖ, г	-7,7 ^у	-13,2 ^{уВ}	-6,6 ^В
ОТС	-6,2	-8,7	-3,6
ФВ, %	0,7 ^{у&}	3,3 ^у	2,6 ^{&}
ЛП, мм	-1,2	-2,1	-1,5

Примечание: & – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и В; у – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и Б, В – значимость различий $\Delta\%$ между группами Б и В.

На рисунке 38 представлено процентное соотношение частоты регистрации различных типов геометрии ЛЖ среди СЧ пациентов на фоне изученных хронофармакотерапевтических схем. Так, через 24 недели лечения, в группе 1 А только 32,1 % пациентов имели нормальную геометрию ЛЖ, в то время как в

группах 1 Б и 1 В – 51,7% и 55,2% соответственно. В то же время в 1 Б группе было больше всего пациентов с КГЛЖ – 27,6% против 21,4% в 1 А и 13,8% в 1 В. При этом ЭГЛЖ встречалась в 1 Б группе реже всего – в 6,9% случаев, тогда как в 1 В – в 20,7% и наиболее часто в 1 А – у 28,6% пациентов. Количество больных с КРЛЖ, независимо от варианта лечения, отличалось незначительно.

На фоне 24 недель хронофармакотерапии у СР пациентов также наблюдалась тенденция к снижению основных параметров ремоделирования миокарда ЛЖ, однако степень ее выраженности в группах была различной. Так, ТМЖП уменьшилась на 8,1% в группе 2 Б, на 4,2% в 2 А и на 6% в 2 В.



Примечание: γ - значимость различий $\Delta\%$ между группами А и Б, β – значимость различий $\Delta\%$ между группами Б и В.

Рисунок 38 – Геометрия миокарда ЛЖ у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения

При этом в группе 2 Б уменьшения ЗСЛЖ не наблюдалось, тогда как в 2 А она уменьшилась на 4,9%, а в 2 В на 7%. В группе 2 А на фоне лечения практически не изменились ИММЛЖ и ММЖЛ, в то время как в остальных группах наблюдалось их статистически значимое снижение. Независимо от

выбранного варианта терапии отмечалось умеренное увеличение ФВ, а ОТС уменьшилась только в группах 2 А и 2 В, а в 2 Б не изменилась (таблица 35).

Таблица 35 – Динамика основных показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СР пациентов через 24 недели лечения

Показатель	Группа 2 А (n=34)	Группа 2 Б (n=33)	Группа 2 В (n=30)
ТМЖП, мм	-4,2 ^у	-8,1 ^у	-6,4
ЗСЛЖ, мм	-4,9	-2,3 ^β	-7,1 ^β
КДР ЛЖ, мм	2,1	-1,7	0
КСР ЛЖ, мм	0,6	-1,2	-0,8
КДО ЛЖ, мл	4,9 ^у	-4,5 ^у	0,2
КСО ЛЖ, мм	0,8	-1,7	-2,1
ИММЛЖ, г/м ²	0,4 ^{у&}	-10,7 ^у	-6,1 ^{&}
ММЛЖ, г	-0,9 ^{у&}	-12,9 ^у	-5,8 ^{&}
ОТС	-10,6 ^у	0 ^{уβ}	-6,4 ^β
ФВ, %	4,1	4,2	4,9
ЛП, мм	1,2	-0,5	-2,2

Примечание: & – значимость различий $\Delta\%$ между группами А и В; у - значимость различий $\Delta\%$ между группами А и Б, β – значимость различий $\Delta\%$ между группами Б и В.

Несмотря на различную степень снижения показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ в зависимости от выбранной хронофармакотерапевтической схемы, у СР пациентов не наблюдалось значимых межгрупповых различий по выявлению соответствующих типов ремоделирования миокарда ЛЖ. На фоне 24 недель лечения у большей половины пациентов во всех группах геометрия ЛЖ расценивалась как нормальная. В 2 В группе было наименьшее количество пациентов с КГЛЖ – 13,3% против 17,6% и 18,2% в 2 А и 2 Б соответственно.

ЭГЛЖ регистрировалась с одинаковой частотой во всех группах. Не наблюдалось также выраженных различий по числу больных с КРЛЖ (рисунок 39).

Таким образом, через 24 недели проводимой антигипертензивной терапии, наибольший кардиопротективный эффект у СЧ пациентов был выявлен в группах пациентов, принимавших периндоприл или амлодипин непосредственно перед ночным сном (группы 1 Б и 1 В). У СР больных, несмотря на некоторые незначительные различия в динамике показателей ремоделирования миокарда ЛЖ, в зависимости от времени назначения антигипертензивных препаратов, все изученные схемы лечения улучшали анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ и положительным образом влияли на его геометрию примерно в равной степени. Полученные результаты свидетельствуют о сравнимой кардиопротективной эффективности периндоприла и амлодипина независимо от выбранной хронофармакотерапевтической стратегии.

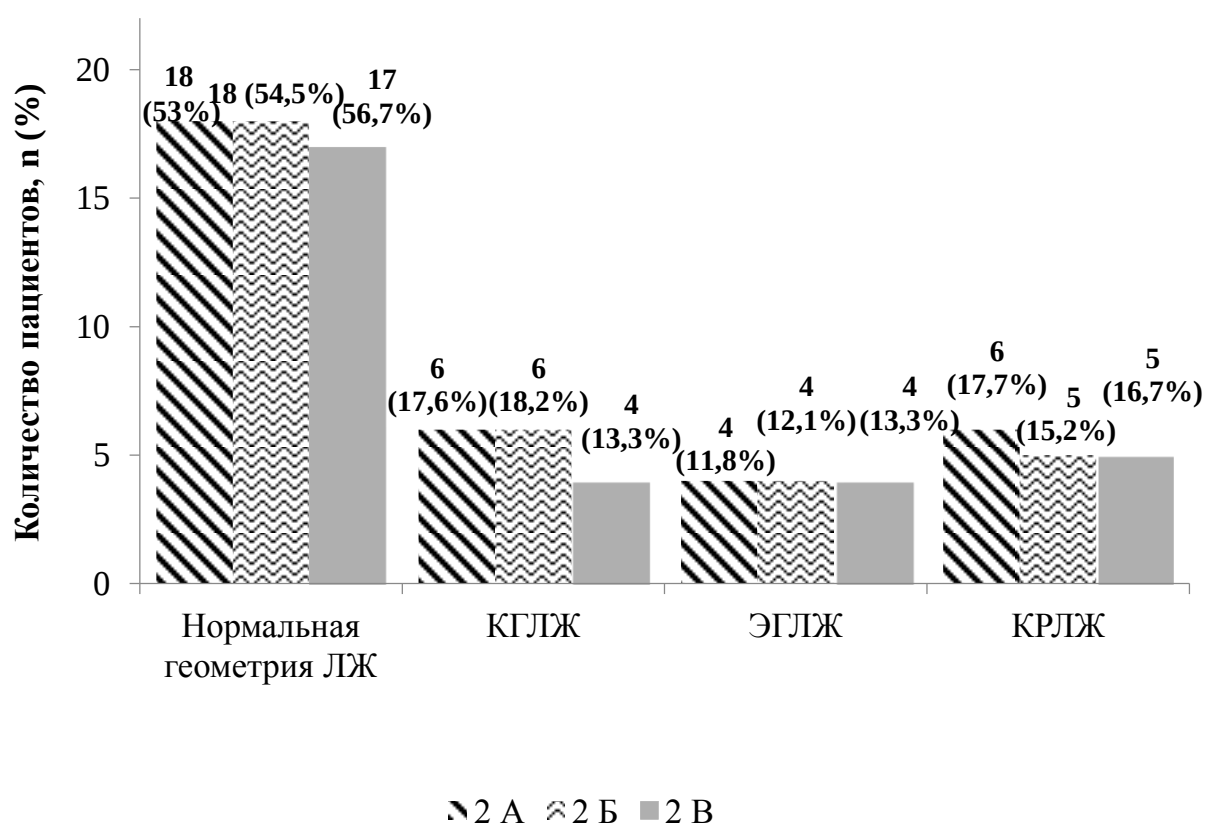


Рисунок 39 – Геометрия миокарда ЛЖ у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения

5.5 Сравнение влияния различных хронофармакотерапевтических схем на скорость клубочковой фильтрации пациентов с различной солечувствительностью

Одной из задач нашего исследования явилось изучение функционального состояния почек в зависимости от солечувствительности как на исходном этапе, так и после 24 недель различных хронофармакотерапевтических стратегий.

Динамика СКФ среди пациентов с положительной пробой на солечувствительность приведена в таблице 36. Так, если при утреннем приеме обоих препаратов СКФ незначительно снижалась, то в остальных группах отмечалось ее увеличение, что может свидетельствовать о дополнительном нефропротективном эффекте изученных антигипертензивных схем, включавших прием периндоприла или амлодипина непосредственно перед ночным сном, что также согласуется с опубликованными ранее данными других авторов [98, 114, 124, 185, 237].

Таблица 36 – Динамика скорости клубочковой фильтрации у СЧ и СР пациентов с АГ через 24 недели лечения

Показатели	Группа 1 А (n=28)		Группа 1 Б (n=29)		Группа 1 В (n=29)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71,5 (56,5- 79,5)	70,5 (66,0- 76,5)	70,5 (64,5- 78,0)	76,0 (70,0- 82,5)*	72,5 (62,0- 94,5)	81,5 (70,5- 96,5)*

Показатели	Группа 2 А (n=34)		Группа 2 Б (n=33)		Группа 2 В (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,5 (59,5- 85)	76,0 (68,0-84,5)	75,5 (64,0- 83,5)	83,0 (78,5- 92,0)*	74,0 (68,5- 86,0)	86,5 (79,0- 98,0)*

Примечание: *- $p < 0,05$ при сравнении показателей до и через 24 недели лечения.

Среди СР пациентов отмечалось неравнозначное увеличение СКФ во всех изучаемых группах: от незначительного в случае утреннего приема препаратов

(группа 2 А), до статистически значимого при условии назначения периндоприла или амлодипина непосредственно перед ночным сном (группы 2 Б и 2 В). (см. таблицу 36).

Таким образом, все изученные хронофармакотерапевтические схемы благоприятным образом повлияли на анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка. Различия эффективности были отмечены среди СЧ пациентов, у которых, в случае назначения периндоприла и амлодипина в утренние часы было наименьшее количество пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и наибольшее – с прогностически неблагоприятной ЭГЛЖ. Анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ среди СР пациентов было относительно в лучшем состоянии, причем значимых различий в зависимости от времени приема антигипертензивных препаратов выявлено не было.

Скорость клубочковой фильтрации, как в СЧ, так и в СР группе увеличивалась при условии назначения одного из изученных антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наша работа посвящена изучению эффективности различных хронофармакотерапевтических схем у пациентов с АГ и различной солечувствительностью. В настоящее время феномену солечувствительности отводится большое внимание в связи с его прогностическим влиянием на тяжесть течения АГ, поражение органов мишеней и сердечно-сосудистый континуум в целом [14, 178, 285]. В ряде публикаций, первостепенную роль в формировании солечувствительности отводят генетическим факторам, обеспечивающим снижение выработки оксида азота, что приводит к системному нарушению вазодилатации, и, в свою очередь, влечет повышение периферического и центрального АД, а также артериальной жесткости [6, 23, 28, 49]. Символично, что на феномен солечувствительности, наряду с многими другими, оказывает влияние полиморфизм гена Клото, названный в честь одной из трех древнегреческой богинь судьбы, прядущих и отмеряющих длину нити человеческой жизни [187, 188]. Важно, что у СЧ пациентов, на фоне избыточного поступления Na в организм или снижения его элиминации, активируются взаимосвязанные механизмы «прессорного натрийуреза» и «прессорного диуреза», приводящие к повышению ночного АД, никтурии, инсомнии, формированию патологических СПАД [156, 267, 272]. Нарушенная баростатическая и экскреторная функция почек у СЧ больных в свою очередь потенцирует повышение АД в ночное время [111, 161, 208, 245]. Повышение АД после приёма хлорида натрия также зависит от СКФ, степени эндотелиальной дисфункции, уровня альдостерона, натрийуретического пептида и активности ренина плазмы [120]. Большое значение в настоящее время также отводится способности компенсаторной вазодилатации на уровне приносящей артериолы в ответ на солевую нагрузку [120, 201, 279]. Данный механизм напрямую зависит от степени выработки оксида азота, на которую в свою очередь влияют комплексные механизмы регуляции НАДФН оксидазы и оксидативного стресса, воздействует

симпатоадреналовая, ренин-ангиотензиальдостероновая системы, вазопрессин, аденозин и инсулин [120, 201].

На начальном этапе исследования нами проводился сравнительный анализ показателей периферического АД, ЦАД, сосудистой жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка и СКФ в зависимости от индивидуальной солечувствительности больных с неконтролируемой АГ. После проведения пробы на солечувствительность 47,9% пациентов были отнесены к СЧ, а 52,1% к СР, что согласуется с результатами, полученными в исследованиях, посвященных данному феномену у пациентов с АГ [121, 245, 260].

Определение солечувствительности проводилось с помощью пробы В.И. Харченко, основанной на сопоставлении показателей САД и ДАД, полученных в результате суточного мониторингирования АД на фоне низкосолевой диеты и после водно-солевой нагрузки [82]. Данная методика является традиционной и применялась в ряде предшествовавших исследований [65, 66, 68-70, 74].

При анализе результатов первичного СМАД не было выявлено существенной разницы по основным показателям как периферического АД, так и ЦАД в зависимости от солечувствительности. Вероятнее всего, отсутствие межгрупповых различий на старте исследования по большинству изучаемых параметров объясняется соблюдением пациентами диеты с ограниченным поступлением в организм поваренной соли на этапе, предшествовавшему проведению пробы. Сопоставимые изменения периферического АД и ЦАД у СЧ и СР пациентов на фоне низкосолевой диеты подчеркивает значительное влияние поваренной соли и ее избыточного поступления в организм в формировании гипертензивной реакции у СЧ больных.

После водно-солевой нагрузки у СЧ пациентов было отмечено повышение не только САД и ДАД, что и служило критериями отбора в эту группу, но и СрАД, ПАД, а также параметров центрального АД. Рост показателей периферического и центрального АД в данной ситуации может объясняться феноменом «прессорного натрийуреза», характеризующегося повышением АД в

ответ на избыточное поступление поваренной соли в организм, с целью стабилизации концентрации в организме внеклеточного натрия [156], а также недостаточным высвобождением оксида азота на фоне исходной эндотелиальной дисфункции.

Вместе с тем у 28% СР пациентов при проведении пробы отмечалось не повышение, а снижение АД. Данная парадоксальная реакция ранее неоднократно описывалась в литературе [33, 288], а в последнее время получила наименование «парадоксальная солечувствительность» [180, 181, 239]. Механизм данной необычной реакции до конца не понятен, предполагается первостепенная роль генетических мутаций, снижающих активность ренина в плазме [180]. По нашему мнению, снижение АД в ответ на избыточное поступление в организм части СР пациентов поваренной соли, также может объясняться также кратковременным повышением СКФ и «прессорным диурезом» на фоне высокой функциональной готовности почек. В связи с отсутствием исследований о прогностической роли феномена «парадоксальной солечувствительности», по-видимому, данная группа пациентов требует такого же пристального внимания и выработки отдельной диетической и медикаментозной тактики ведения, как и СЧ больные.

Полученное в нашей работе увеличение ЧСС у СЧ пациентов после водно-солевой нагрузки, в отличие от СР, может свидетельствовать о гиперактивации симпатoadреналовой системы в ответ на избыточное поступление в организм поваренной соли, а также увеличении объема циркулирующей крови на фоне задержки жидкости, что согласуется с данными литературы [160, 241].

В настоящее время большое прогностическое значение отводится динамике АД в ночное время и, соответственно, исходная большая частота встречаемости патологических СПАД у СЧ пациентов может свидетельствовать о тяжести течения и серьезности прогноза АГ у этой категории больных. Исходя из полученных нами данных, отмечалась тенденция к большей распространенности патологических суточных профилей АД «нондиппер» и «найтпикер» среди СЧ пациентов. Также после пробы на солечувствительность изолированно среди СЧ пациентов выросли такие показатели СПАД как утренний подъем по Карио,

ВарСАД и ВарДАД в течение суток, отдельно в дневное и ночное время. Следует отметить, что в ряде работ, высокие показатели вариабельности АД были связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых, бронхолегочных, цереброваскулярных заболеваний, а также прогрессированием ХБП [30, 44, 79, 86, 109, 167, 226, 249, 263, 286].

Показатели жесткости артериальной стенки также оказались выше у СЧ пациентов, что нашло свое отражение в большей $VPIB_{ao}$ и меньшем $tOV_{пр}$. Известно, что повышенная артериальная жесткость является значимым фактором, определяющим тяжесть течения и прогноз АГ, а также служит мишенью для медикаментозной коррекции [30, 101, 129, 148, 262]. При этом артериальная жесткость и эндотелиальная дисфункция не только являются следствием, но и сами могут лежать в основе неконтролируемого течения АГ [37]. В нашем исследовании не проводилось сравнение показателей артериальной жесткости до и после пробы на солечувствительность, так как динамика данных параметров за столь короткий промежуток времени, по нашему мнению, не может быть отражением истинных изменений в структуре сосудистой стенки, а скорее зависит от колебаний периферического и центрального АД.

Процессы ремоделирования миокарда ЛЖ были также более выражены у СЧ пациентов, что согласуется с данными литературы о большей распространенности гипертрофии ЛЖ у данной категории больных [130, 194, 196, 294], а также при резистентной АГ [38]. Также в ряде экспериментальных исследований с использованием СЧ крыс популяции Dahl было продемонстрировано развитие более выраженной ГЛЖ, а также кардиального фиброза и удлинение трабекул миокарда в сравнении с животными контрольной группы [169, 188, 194, 215, 293, 294]. При длительном избыточном потреблении поваренной соли в эксперименте ГЛЖ формировалась не только из-за повышенного АД и гемодинамической нагрузки непосредственно на миокард ЛЖ, но и вследствие активации митоген-активированной протеинкиназы и внеклеточной сигнальной регуляторной киназы, трансформирующего фактора роста β_1 , а также ксантиноксидазы [294].

В нашей работе ТМЖП оказалась больше у СЧ пациентов на 8,3%, ЗСЛЖ – на 7,5%, ИММ ЛЖ – на 10,3%, ММ ЛЖ – на 11,4%, КДР ЛЖ – на 4%, КДО ЛЖ – на 9,3% в сравнении с СР ($p < 0,01$). Кроме этого, в сравнении с группой СР больных, у СЧ пациентов большее распространение получили такие прогностически неблагоприятные виды ремоделирования миокарда как КГЛЖ и ЭГЛЖ. В то же время среди лиц с отрицательной реакцией на водно-солевую нагрузку чаще регистрировалась нормальная геометрия миокарда ЛЖ, а также менее патологический вид ремоделирования – КРЛЖ.

Кроме более выраженных изменений в миокарде ЛЖ, у СЧ больных регистрировались большие размеры левого предсердия, чем у СР пациентов, что может быть в будущем потенциально сопряжено с повышенным риском развития у данной категории больных предсердных нарушений ритма, и в первую очередь, фибрилляции предсердий [4, 16, 259, 276, 289].

Экскреторная функция почек оценивалась путем определения СКФ на начальном этапе исследования и после 6 месяцев антигипертензивной терапии. Исходно СКФ оказалась ниже у СЧ пациентов на 5,6%, что не только может указывать на снижение у них экскреторной почечной функции, но и косвенно свидетельствовать об участии почечного компонента в патогенезе формирования профиля солечувствительности [139, 184, 244, 246].

Таким образом, у СЧ пациентов на начальном этапе был выявлен ряд признаков, свидетельствующих о более тяжелом течении АГ и значимо большем поражении «органов мишеней». Рост достаточного большого количества показателей периферического АД и ЦАД, продемонстрированный в нашем исследовании у СЧ пациентов после водно-солевой нагрузки, демонстрирует важный вклад избыточного потребления поваренной соли в неблагоприятное течение АГ. Следует отметить, что в соответствии с дизайном исследования, каждый участник в результате водно-солевой нагрузки получал 220 мг/кг поваренной соли, что сопоставимо со среднесуточным потреблением хлорида натрия среди больных АГ в Российской Федерации [14], особенно принимая во внимание более высокий порог вкусовой чувствительности соли у СЧ лиц

мужского пола [42]. Большая частота регистрации патологических СПАД среди СЧ пациентов, пониженная экскреторная функция почек, а также более выраженное ремоделирование миокарда ЛЖ, выявление КГЛЖ и ЭГЛЖ, подчеркивает тяжесть течения заболевания и диктует повышенные требования к наблюдению и, возможно, применению более «агрессивной» тактики антигипертензивной терапии.

При сопоставлении результатов СМАД до и после нагрузки солью не только в течение суток, но и в ночное время было отмечено, что у части СЧ пациентов АД ночью не повышалось, а у некоторых СР больных, наоборот, увеличивалось более чем на 5 мм.рт.ст. Исходя из этого, наряду с общепринятым распределением пациентов на СЧ и СР, было выполнено их перераспределение в группы по результатам динамики АД в период ночного (н) сна. При сопоставлении групп СЧ и СР пациентов, сформированных исходя из динамики АД в ночное время, сохранялись основные тенденции, характерные и для СЧ и СР групп. До водно-солевой нагрузки параметры периферического АД и ЦАД в обеих группах носили сопоставимый характер, рост большинства изучаемых показателей был отмечен в СЧн группе после пробы по В.И. Харченко. Патологические профили СПАД «нондиппер» и «найтпикер» у СЧн пациентов встречались чаще, а физиологический профиль «диппер» - реже, чем у СРн и даже СЧ пациентов. Признаки ремоделирования миокарда ЛЖ также имели более выраженные межгрупповые различия. У СЧн больных ТМЖП оказалась больше на 11,5%, ЗСЛЖ – на 10%, ИММЛЖ – на 19%, ММЛЖ – на 26%, КДР ЛЖ – на 6%, КСР ЛЖ – на 14% в сравнении с СРн пациентами. Размер левого предсердия у СЧн пациентов оказался больше на 6%. Исходя из того, что у СРн пациентов СКФ оказалась на 15% выше чем у СЧн и на 9,4% чем у СР больных, можно допустить и наименьшее повреждение почек у больных АГ с отрицательной реакцией на водно-солевую нагрузку в ночное время. Обобщая полученные данные, следует предположить, что оценка солечувствительности путем анализа результатов СМАД в ночное время дает дополнительные возможности в выявлении СЧ пациентов, имеющих сравнительно более тяжелое течение

заболевания и требующих приоритетного наблюдения и контроля достижения целевых показателей.

После определения исходных параметров СМАД пациентам обеих групп назначались периндоприл и амлодипин в индивидуально подобранных дозах. Выбор препаратов обусловлен их достаточно хорошей изученностью в виде основных компонентов комбинированной терапии, включая хронофармакологические схемы [31, 32, 39-41, 47, 71, 144, 162-164, 175], а также высокой популярностью при лечении пациентов с АГ в реальной клинической практике [21, 46, 212, 223].

Нами было установлено, что скорость и частота достижения целевых значений АД зависела как от солечувствительности, так и от времени назначения изучаемых антигипертензивных препаратов. Так, СР пациенты в среднем достигали целевых показателей АД быстрее СЧ, причем им требовались более низкие дозы препаратов, кроме этого не было выявлено явных преимуществ по времени их назначения. Полученные в группе СР пациентов данные соответствуют основным результатам недавно опубликованного исследования TIME, в котором не было показано антигипертензивных преимуществ в зависимости от времени назначения препаратов [119]. Для СЧ пациентов была характерна несколько иная картина: во-первых, не смотря на большие дозы в группе 1 А, целевых показателей АД быстрее достигли пациенты, получавшие один из изученных препаратов непосредственно перед ночным сном (группы 1 Б и 1 В), во-вторых, количество пациентов, не достигших целевого АД через 24 недели, также было наибольшим в группе 1 А и составило 12,5%. Следовательно, важным фактором эффективности достижения целевого АД у СЧ пациентов явилось применение одного из изученных препаратов перед ночным сном, что соответствует данным, полученным в крупных исследованиях MAPES и Nuygia [144, 163, 164, 175].

Динамика показателей периферического АД, ЦАД, сосудистой жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ на фоне хронофармакотерапии с использованием периндоприла и амлодипина также была

различной в зависимости от солечувствительности и времени назначения антигипертензивных препаратов. А именно: у СЧ пациентов более эффективной оказалась схема с применением одного из препаратов в вечернее время, причем некоторое преимущество демонстрировало вечернее назначение амлодипина. Вместе с тем у СР больных препараты оказывали приблизительно равное антигипертензивное, вазопротективное и кардиопротективное действие независимо от времени их назначения. Межгрупповые различия могут объясняться низкой активностью ренина плазмы у СЧ пациентов [191], что дает некоторое хронотерапевтическое преимущество назначению группы антагонистов медленных кальциевых каналов в вечернее время. Еще одним важным фактором, влияющим на эффективность назначения амлодипина перед ночным сном, могло стать стабилизирующее воздействие препарата на приносящие артериолы почечного клубочка, сопряженное с меньшим повышением ночного АД в результате феномена «прессорного диуреза» [113].

Среди СЧ больных, на фоне назначения периндоприла или амлодипина непосредственно перед ночным сном, отмечалось улучшение СПАД, тогда как среди СР пациентов СПАД в меньшей степени зависел от времени приема вышеуказанных препаратов. Данная диспропорция может объясняться, в первую очередь, значительными исходными различиями по суточному профилю в зависимости от солечувствительности: на начальном этапе, в СР группе чаще регистрировалось большее количество больных с физиологичным профилем «диппер», тогда как у СЧ пациентов распространение имели патологические варианты «нондиппер» и «найтпикер».

Независимо от солечувствительности, обращало на себя внимание выявление небольшого количества пациентов с избыточным снижением АД в ночное время (тип «овердиппер») через 24 недели лечения, в случае назначения одного из антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном. Как известно, данный СПАД относится к патологическим, в связи с чем, по окончании исследования, пациентам с чрезмерным снижением АД в ночное время была проведена коррекция антигипертензивной терапии с назначением

периндоприла и амлодипина в утренние часы. Среди СЧ пациентов, получавших в течение 24 недель изучаемые препараты в утренние часы, была отмечена тенденция к ухудшению СПАД: количество пациентов с профилем «диппер» снизилось, а с профилем «нондиппер» выросло. Данное наблюдение можно объяснить неравномерностью снижения АД в течение суток на фоне использования указанной хронофармакотерапевтической схемы: показатели периферического АД снижались в большей степени в дневное время, тогда как в период ночного сна АД менялось незначительно.

Все изученные хронофармакотерапевтические схемы, через 24 недели лечения, независимо от солечувствительности, оказывали значимое положительное воздействие на показатели, характеризующие жесткость артериальной стенки. Исходя из полученных в исследовании данных, можно предположить, что в случае артериальной жесткости, на первый план выходят класс-эффекты иАПФ и АК, осуществляемые независимо от времени их приема.

На фоне 24 недель хронофармакотерапии также были выявлены различия в процентном соотношении количества пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и разными видами его ремоделирования. Так, у большей части СЧ пациентов, получавших периндоприл или амлодипин непосредственно перед ночным сном, отмечалась нормальная геометрия ЛЖ и уменьшение распространенности патологических типов ремоделирования, в первую очередь, КГЛЖ и ЭГЛЖ. В случае приема обоих изучаемых препаратов утром, нормальная геометрия ЛЖ наблюдалась лишь в 32,1% случаев, а у 28,6% пациентов регистрировался неблагоприятный тип ремоделирования – ЭГЛЖ. В то же время среди СР пациентов не было выявлено значимых различий по количеству пациентов с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ в зависимости от использованной хронофармакотерапевтической схемы: на фоне 24 недель лечения более половины пациентов во всех трех группах имели нормальную геометрию ЛЖ.

Прием СЧ пациентами одного из изучаемых препаратов непосредственно перед ночным сном улучшал экскреторную функцию почек, оцениваемую по

увеличению СКФ, тогда как в случае назначения обоих препаратов в утренние часы наблюдалось незначительное уменьшение СКФ. Данные результаты согласуются с рядом публикации R.C. Hermida, демонстрирующих в том числе повышение СКФ на фоне применения хронофармакотерапевтического подхода [124, 252]. У СР пациентов на фоне 24 недель хронофармакотерапии во всех трех группах наблюдалось увеличение СКФ, более выраженное в случае приема одного из изучаемых препаратов перед ночным сном.

Наряду с влиянием на периферическое и центральное АД, изученные хронофармакотерапевтические схемы благоприятным образом повлияли на анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка. Различия эффективности выявлялись среди СЧ пациентов, у которых в случае назначения периндоприла и амлодипина в утренние часы оказалось наименьшее количество пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и наибольшее – с прогностически неблагоприятной ЭГЛЖ. Анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ среди СР пациентов было относительно в лучшем состоянии, причем значимых различий в зависимости от времени приема антигипертензивных препаратов не регистрировалось. СКФ, как в СЧ, так и в СР группе увеличивалась при условии назначения одного из изученных антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном.

Кроме того, при проведении анализа основных показателей периферического и центрального АД, сосудистой жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка, экскреторной функции почек, нами не было получено однозначных результатов, свидетельствующих о преимуществе одной из хронофармакотерапевтических схем, включавших прием периндоприла или амлодипина СЧ пациентами непосредственно перед ночным сном. По нашему мнению, данный результат подчеркивает примерно равную хронотерапевтическую эффективность изученных представителей групп иАПФ и АК в лечении СЧ пациентов с АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют ряд существенных исходных различий у пациентов с АГ в зависимости от солечувствительности. Важно, что показатели периферического и центрального АД на фоне низкосолевой диеты носили у СЧ и СР больных сопоставимый характер, их увеличение было отмечено у СЧ пациентов на фоне проведения водно-солевой нагрузки. В связи с этим становится очевидной первостепенная роль низкосолевой диеты в комплексном лечении СЧ пациентов с АГ. Кроме этого, у меньшего числа СЧ пациентов, в сравнении с СР, регистрировался физиологичный профиль «диппер» - 56,5% против 68% ($p < 0,05$), большую распространенность имели прогностически неблагоприятные варианты «нондиппер» и «найтпикер». Полученные результаты в значительной степени соответствуют данным литературы [128, 199, 217] и могут свидетельствовать о сочетанном влиянии недостаточного снижения АД в ночное время и повышенной артериальной жесткости на тяжесть течения АГ у СЧ пациентов.

В исследовании также были выявлены более выраженные изменения анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ у СЧ больных. Так, у данной категории лиц, по сравнению с СР группой, регистрировались увеличенные показатели ТМЖП, КДР ЛЖ, ИММЛЖ, ММЛЖ, КДО ЛЖ, а также чаще встречались различные виды ремоделирования миокарда ЛЖ, в том числе такие прогностически неблагоприятные формы, как КГЛЖ и ЭГЛЖ.

Наряду с особенностями анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ, у пациентов с положительной реакцией на водно-солевую нагрузку было отмечено ухудшение экскреторной функции почек, проявлявшееся снижением СКФ – 71 мл/мин/1,73 м² против 75 мл/мин/1,73 м² у СР больных ($p < 0,05$).

В результате анализа динамики АД на фоне водно-солевой нагрузки в различные временные промежутки дополнительно были сформированы две группы пациентов: с повышением и без повышения АД в период ночного сна

(СЧн и СРн). Для больных СЧн группы были характерны более значимые неблагоприятные изменения центрального и периферического АД, СПАД, анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ и экскреторной функции почек, в сравнении не только с СРн, но и с СЧ лицами.

С целью повышения эффективности антигипертензивной терапии, в исследовании использовались различные хронотерапевтические схемы, включавшие прием периндоприла и амлодипина в индивидуально подобранных дозах в различные временные промежутки. В результате был выявлен ряд различий в зависимости как от солечувствительности, так и времени приема препаратов. Для СР пациентов с АГ характерно достаточно быстрое достижение целевых показателей АД, нормализация СПАД, снижение ЦАД, артериальной жесткости, а также улучшение анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ и повышение СКФ независимо от времени приема препаратов. Соответственно, для данной категории пациентов вполне применимы рекомендации, сформулированные по результатам исследования TIME [119], о назначении антигипертензивных средств в удобное для пациента время, без использования хронотерапевтических механизмов. Для СЧ пациентов была характерна несколько иная картина: через 24 недели лечения, независимо от времени приема препаратов, уменьшалась только артериальная жесткость. Более быстрое достижение целевого АД, нормализация СПАД, снижение ЦАД, улучшение анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ, а также повышение СКФ наблюдались в случае приема одного из исследованных препаратов непосредственно перед ночным сном. При этом разница между подгруппами, принимавшими в вечернее время периндоприл или амлодипин была незначительной и разнонаправленной, что не позволило сделать однозначный вывод о приоритете одной из использованных схем над другой. В случае назначения обоих препаратов в утренние часы, достижение целевого АД было сопряжено с использованием больших доз периндоприла и амлодипина. Кроме этого, у данной категории лиц снижение АД было неравномерным, более выраженным днем, меньшим – во время ночного сна, что проявилось тенденцией

к ухудшению СПАД. Через 24 недели лечения, показатели ЦАД, анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ менялись в положительную сторону, но в меньшей степени, в сравнении с 1 Б и 1 В группами.

Таким образом, у СЧ пациентов с АГ антигипертензивные и органопротективные свойства периндоприла и амлодипина в большей степени реализуются при назначении одного из изучаемых препаратов непосредственно перед ночным сном. В это же время у пациентов с отрицательной реакцией на нагрузку солью исследуемые хронофармакотерапевтические схемы оказались практически равноэффективными по кардио-вазпротективному действию.

Полученные результаты могут способствовать углублению представлений о феномене солечувствительности пациентов с АГ, его влиянии на состояние «органов-мишеней» и способах оптимизации антигипертензивной и кардио-вазопротекивной терапии.

Основываясь на полученных в нашем исследовании данных, а также литературных источниках, были предложены обобщенные критерии солечувствительности и солерезистентности (см. рисунки 12, 13), которые могут помочь определить предпочтительный режим дозирования антигипертензивных препаратов, не прибегая к труднореализуемой по объективным причинам пробе с водно-солевой нагрузкой в реальной клинической практике.

Выводы

1. У СЧ пациентов с АГ, в сравнении с СР отмечается большая артериальная жесткость, чаще регистрируются патологические СПАД (в 43,5% против 32% случаев), характерны более выраженные процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и меньшая СКФ. После водно-солевой нагрузки у СЧ больных, в отличие от СР, повышаются показатели не только периферического АД, но и ЦАД ($p < 0,05$).

2. Назначение СЧ пациентам с АГ периндоприла и амлодипина в утренние часы приводит к снижению периферического АД и ЦАД преимущественно в дневное время, без значимых изменений во время ночного сна. При назначении одного из изученных препаратов непосредственно перед ночным сном, периферическое АД и ЦАД снижается в течение суток более равномерно, что в свою очередь сопровождается улучшением СПАД. В это же время артериальная жесткость уменьшается независимо от времени назначения изученных препаратов.

3. Назначение периндоприла или амлодипина СЧ пациентам с АГ в вечернее время приводит к большему, в сравнении с утренним приемом, снижению показателей ремоделирования миокарда ЛЖ и улучшению его анатомо-функционального состояния.

4. У СР пациентов с АГ, независимо от времени приема периндоприла и амлодипина, снижаются значения периферического АД и ЦАД, улучшается СПАД и анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ, уменьшается артериальная жесткость, повышается СКФ.

5. У СЧ пациентов с АГ большая антигипертензивная и органопротективная эффективность терапии наблюдается при использовании периндоприла или амлодипина непосредственно перед ночным сном. У СР пациентов эффективность лечения в меньшей степени зависит от времени приема изученных препаратов.

Практические рекомендации

1. Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертонией, с целью индивидуализации и повышения эффективности проводимой антигипертензивной терапии, целесообразно проведение пробы на солечувствительность, при невозможности выполнения – использование обобщенных критериев солечувствительности, предложенных в нашей работе (см. рисунки 12, 13).

2. Солечувствительным пациентам с артериальной гипертонией, наряду с офисным артериальным давлением, рекомендуется приоритетное проведение его суточного мониторинга, с обязательной оценкой суточного профиля, показателей центрального аортального давления и артериальной жесткости.

3. Учитывая высокую частоту и степень поражения «органов-мишеней» у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией необходимо оценивать анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка, а также скорость клубочковой фильтрации как на начальном этапе, так и на фоне проводимого лечения, при отсутствии положительной динамики на фоне лечения – использование хронотерапевтических принципов, с назначением одного из основных антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном.

4. Солечувствительным пациентам с артериальной гипертонией, для достижения адекватного антигипертензивного и органопротективного эффекта, рекомендовано назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла в дозе 4-8 мг/сутки в сочетании с антагонистом медленных кальциевых каналов амлодипином 5-10 мг/сутки, с назначением одного из препаратов непосредственно перед ночным сном.

5. Солерезистентным пациентам с артериальной гипертонией возможно назначение периндоприла и амлодипина в индивидуально подобранных дозах в удобное для пациента время.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Учитывая полученные результаты, представляется целесообразным проведение более продолжительных и крупномасштабных исследований, направленных на оценку антигипертензивной, органопротективной и прогностической эффективности различных хронофармакотерапевтических схем, с различными представителями иАПФ, АК, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков у пациентов с артериальной гипертонией и различной солечувствительностью.

2. Актуальным является изучение возрастных, гендерных особенностей солечувствительности, ее зависимость от степени ожирения, пищевых предпочтений пациентов, проводимой фармакотерапии.

3. Учитывая высокое прогностическое значение степени снижения артериального давления в ночное время, представляется важным проведение исследования, изучающего эффективность хронотерапевтических схем, включающих прием основных антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном, как в свободной, так и фиксированной комбинации.

4. Представляется целесообразным более полное изучение феномена обратной солечувствительности у пациентов с АГ, оценка показателей периферического АД, ЦАД, сосудистой жесткости, определение анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ, экскреторной функции почек, а также анализ антигипертензивной и органопротективной эффективности различных хронофармакотерапевтических схем у данной категории больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертония
АД	- артериальное давление
АК	- антагонист(ы) кальция
АПАД	- амплификация пульсового давления
ВАР	- вариабельность
ВУП	- величина утреннего подъема
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДАД _{ао}	- диастолическое артериальное давление в аорте
ДПИ	- длительность периода изгнания
иАПФ	- ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента
ИАУ	- индекс аугментации
ИВ	- индекс времени
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
ИСК	- индекс субэндокардиального кровотока
КГЛЖ	- концентрическая гипертрофия левого желудочка
КДР	- конечный диастолический размер
КРЛЖ	- концентрическое ремоделирование левого желудочка
КСР	- конечный систолический размер
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
ОТС	- относительная толщина стенок
ПАД	- пульсовое артериальное давление
ПАД _{ао}	- пульсовое артериальное давление в аорте
показатель ₂₄	- значение показателя в течение суток
показатель _д	- значение показателя в дневное время

показатель _н	- значение показателя в ночное время
САД	- систолическое артериальное давление
САД _{ао}	- систолическое артериальное давление в аорте
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
СПАД	- суточный профиль артериального давления
СУП	- скорость утреннего подъема
ТЗС ЛЖ	- толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
ФВ	- фракция выброса
ЦАД	- центральное аортальное давление
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭГЛЖ	- эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
ASI	- индекс ригидности артерий
ASI _{пр}	- параметры ASI, приведенные к САД 100 мм.рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин
dP/dT	- максимальная скорость нарастания АД
tOB	- время распространения отраженной волны
VPIB _{ао}	- оценочная скорость пульсовой волны в аорте

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптация методики измерения скорости пульсовой волны для скрининговых обследований в амбулаторной практике / Ю.В. Ткаченко, И.Д. Стражеско, Е.Н. Борисов, [и др.] // Клиническая практика. – 2019. – Т.10, №1. – С. 548–556. DOI:10.17816/clinpract10148–56.
2. Аксельрод, А.С. Показатели СМАД в практической и исследовательской кардиологии / А.С. Аксельрод / Москва, 2009. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.shiller.ru/profile/articles/>.
3. Александрова, Е.Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные аспекты / Е.Б. Александрова // Врач скорой помощи. – 2020. – №6. – С. 63-70.
4. Анатомические и функциональные изменения левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и развившейся фибрилляцией предсердий / Е.Б. Лунева, Н.П. Никитин, Б.А. Татарский, [и др.] // Вестник аритмологии. – 2006. – №46. – С. 25-29.
5. Антропова, О.Н. Новые цели в контроле артериального давления: аргументы «за» и «против» / О.Н. Антропова, И. В. Осипова // Кардиология. – 2019. – Т.59, №5. – С. 87–91.
6. Антропова, О.Н. Солечувствительная артериальная гипертензия: современные патогенетические механизмы и перспективы / О.Н. Антропова, Л.А. Образцова // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т.29, № 1. – С. 6-13. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-1-6-13>.
7. Артериальная гипертензия и сосудистая жесткость у женщин различных возрастных групп и репродуктивного статуса / О.С. Иванова, Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина, [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – №3. – С. 62-67. DOI:10.38109/2225-1685-2023-3-62-67.

8. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов / И.Е. Чазова, О.А. Кисляк, В.И. Подзолков, [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – Т.20, №1. – С. 5-19.

9. Артериальная гипертензия как причина развития хронической сердечной недостаточности / А.С. Галявич, З.М. Галеева, Л.В. Балеева, [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т.28, №2. – С. 211-217.

10. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, № 3. – С. 149-218. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

11. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю.А. Баланова, О.М. Драпкина, В.А. Куценко, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т.22, №8S. – С. 105-120.

12. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, №4. – С. 4-14.

13. Ахунова, С.Ю. Практические аспекты метода суточного мониторирования артериального давления / С.Ю. Ахунова, И.П. Кирилук, С.Н. Прокопьева // Практическая медицина. – 2011. – Т.52, №4. – С. 141-145.

14. Бабкин, А.П. Чувствительность к соли больных артериальной гипертензией / А.П. Бабкин, В.В. Гладких, И.В. Першуков // Международный медицинский журнал. – 2010. – №10. – С. 57-62.

15. Бадин, Ю.В. Что нового привнесет в реальную клиническую практику внедрение европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии? / Ю.В. Бадин, И.В. Фомин, Д.С. Поляков // Кардиология. – 2019. – Т.59, №7S. – С. 47–52.

16. Бокерия, Л.А. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы / Л.А. Бокерия, Л.Д. Шенгелия // *Анналы аритмологии*. – 2014. – Т.11, №1. – С. 4-14.

17. Взаимосвязь степени ночного снижения артериального давления и выраженности атеросклероза коронарных артерий у больных гипертонической болезнью / О. Тасбулак, Т. Актемур, А.А. Шахин Х., [и др.] // *Кардиология*. – 2022. – Т.62, №3. – С. 56-64. DOI:10.18087/ cardio.2022.3.n2010.

18. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска) / И.В. Долгалев, Н.Г. Бразовская, А.Ю. Иванова, [и др.] // *Российский Кардиологический Журнал*. – 2019. – Т.24, №1. – С. 32-37. DOI:10.15829/1560-4071-2019-1-32-37.

19. Волков, В.С. Артериальная гипертензия и потребление поваренной соли в России / В.С. Волков, О.Б. Поселюгина, С.А. Нилова // *Болезни сердца и сосудов*. – 2009. – Т.9, №4. – С.16-18.

20. Гендерные особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией и тревожно-депрессивными расстройствами и возможности комплексной антигипертензивной и психокорригирующей фармакотерапии / В.В. Скибицкий, Ю.Е. Гинтер, А.В. Фендрикова, [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2023. – Т.20, №2. – С.37-44.

21. Глезер, М. Г. Антигипертензивный эффект при переводе на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин при неэффективности терапии свободными комбинациями, содержащими сартаны. Результаты исследования АВАНГАРД / М.Г. Глезер // *Кардиология*. – 2019. – Т.59, №10. – С. 31–38. doi:10.18087/cardio.2019.10.n731.

22. Добрынина, Н.В. Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы «ДОВЕРИЕ» / Н.В. Добрынина, С.С. Якушин // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – №12. – С. 57-63. DOI:10.15829/1560-4071-2018-12-57-63.

23. Добрынина, Л.А. Солечувствительность и церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) / Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, А.А. Шабалина // Нервные болезни. – 2019. – №2. – С. 3-11. DOI:10.24411/2226 - 0757-2019-12098.

24. ЕОК/ЕОАГ 2018 Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией / Б. Уильямс, Г. Мансия, В. Спиринг [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, №12. – С. 143–228.

25. Жернакова, Ю.В. Современные представления о последствиях гиперактивации симпатoadреналовой системы у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: возможности модуляции / Ю.В. Жернакова // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №12. – С. 116-124. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5681. EDN RDLNHN.

26. Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. – Москва: Росстат, 2017. – 170с. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf. ISBN 978-5-89476-448-1.

27. Иванова, А.Ю. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смерти по результатам 27-летнего проспективного исследования / А.Ю. Иванова, И.В. Долгалёв // Кардиология. – 2018. – Т.58, №9. – С. 5-11.

28. Изучение генетической обусловленности развития солечувствительной артериальной гипертензии / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, И.А. Аляутдинова, [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 34, №2. С. - 33-38.

29. Кардиопротективные возможности хронофармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших транзиторную ишемическую атаку / С.В. Опольская, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т.61, №11. – С. 33-41. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.11.n1854>.

30. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13, №4. – С. 513-518. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518.

31. Кисляк, О.А. Современные рекомендации и реальная клиническая практика: результаты исследования СИЛА / О.А. Кисляк, И.И. Чукаева, В.А. Выгодин // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, №2. – С. 166-173. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-166-173.

32. Клиническая эффективность фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и множественными факторами риска / А.А. Пироженко, А.С. Рябцев, С.В. Шлык, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №11. – С. 144-152. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5682. EDN HXQADN.

33. Кобалава, Ж.Д. Потребление поваренной соли и артериальная гипертензия: есть ли основания для смены позиций? / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Е.А. Троицкая // Кардиология. – 2013. – Т.53, №11. – С. 75-83.

34. Кобалава, Ж.Д. Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы и перспективы / Ж.Д. Кобалава, Е.А. Троицкая // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №3. – С. 94-106. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5395.

35. Количественные критерии диагноза артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления /Е.М. Хурс, П.В. Андреев, А.В. Поддубная, [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16, №1. – С. 104-107.

36. Корнеева, В.А. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторировании артериального давления / В.А. Корнеева, Т.Ю. Кузнецова // Терапевтический архив. – 2016. – №9. – С. 119-124. Литвинова, М.С. Резистентная гипертензия: Фокус на поражение сосудистого русла / М.С. Литвинова, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Т.1, №2. – С. 16-26.

37. Литвинова, М.С. Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / М.С. Литвинова, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, №S4. – С. 15-22.

38. Нагорный, М.Б. Обзор результатов ASCOT Legacy 20 лет / М.Б. Нагорный, А.Н. Кучмин // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №5. – С. 108-116. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5457>.

39. Напалков, Д. А. от имени участников наблюдательной программы АЛГОРИТМ. Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике / Д.А. Напалков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, №6. – С. 779-788. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788.

40. Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов / Ю.А. Карпов, Н.А. Логунова, Б.Б. Квасников, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №10. – С. 75-83.

41. Орлова, Н.В. Изучение роли солечувствительности в развитии артериальной гипертензии / Н.В. Орлова, И.И. Чукаева, И.А. Аляутдинова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т.1, №4. – С. 31-35.

42. Особенности сердечного ремоделирования и дисфункции миокарда при метаболическом синдроме / Е.А. Бодрова, А.Р. Бабаева, М.А. Осадчук, [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т.11, № 4. – С. 52–59. DOI:10.22328/2079- 5343-2020-11-4-52-59.

43. Остроумова, О.Д. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления / О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова, Е.Е. Павлеева // Кардиология. – 2017. – Т.57, №11. – С. 68-75. DOI: 10.18087/cardio.2017.11.10056.

44. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА) / И.Е.Чазова, Ю.Н. Беленков, Л.Г. Ратова, [и др.] // Системные гипертензии. – 2004. – №2. – С. 18-23.

45. Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления / Е.В. Збышевская, В.Е. Гумерова, В.П. Эринчек, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, №1. – С. 62-73. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4821.

46. Оценка эффектов фиксированной комбинации индапамида/периндоприла в отношении артериальной функции у пациентов с артериальной гипертонией и хронической болезнью почек: основные результаты программы КАМЕРТОН / Ж.Д. Кобалава, В.В. Киреева, В.С. Черноморец, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №12. – С. 87-95. DOI:10.15829/1560-4071-2019-12-87-95.

47. Параметры жесткости сосудистой стенки у больных АГ с ожирением и нормальной массой тела после перенесенной новой коронавирусной инфекции / И.О. Кокаева, Ю.В. Жернакова, М.В. Андреевская, [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – Т.20, №3. – С. 39-46. DOI:10.38109/2075-082X-2023-3-39-46.

48. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка / О.И. Яковлева, Н.В. Вахрамеева, В.И. Ларионова, [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11, №3. – С.195-200. DOI:10.18705/1607-419X2005-11-3-195-200.

49. Посохов, И.Н. БиПиЛаб в научных исследованиях : пособие, / И.Н. Посохов - Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2017. – 63 с. – «Библиотека BPLab».

50. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертонией в Тюменской области / А.Ю. Ефанов, И.М. Петров, Ю.А. Петрова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №4. – С. 43-51. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-43-48.

51. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19 / К.А. Попов,

Ю.В. Булаева, С.А. Ермакова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №2S. – С. 96-102. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5334.

52. Проблемы недостаточного контроля целевого уровня артериального давления в амбулаторной практике / В.Н. Ларина, Е.В. Федорова, М.П. Михайлукова, [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93, №1. – С. 7–14. DOI:10.26442/00403660.2021.01.200586.

53. Профиль риска сердечно-сосудистого здоровья и его вклад в выживаемость у мужчин и женщин Москвы в возрасте 35-64 лет / В.В. Константинов, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова, [и др.] // Профилактическая Медицина. – 2013. – Т.16, №1. – С. 3-7.

54. Психологический континуум пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина / Н.М. Агарков, О.И. Охотников, С.И. Корнеева, [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т.26, №2. – С. 90-95. DOI:10.18087/cardio.2021.3.n1509.

55. Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования “ИНТЕРЭПИД”) / А.Г. Полупанов, А.В. Концевая, А.Н. Халматов, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т.12, №6. – С. 4-8. DOI:10.15829/1728-8800-2013-6-4-8.

56. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Э. Имаева, [и др.] от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т.15, №4. – С. – 450-466. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.

57. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова, [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т.54, №10. – С. 4-12.

58. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями / И. Е. Чазова, С. В. Недогода, Ю. В. Жернакова, [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т.9, №1. – С. 3-57.

59. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) / Т. Х. Марвик, Т. С. Гиллеберт, Г. Ауригемма, [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – Т.14, №2. – С. 6-28.

60. Ротарь, О.П. Скрининговое измерение артериального давления в российской популяции (результаты акции МММ17) / О. П. Ротарь, К.М. Толкунова, О.В. Мевша // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т.24, №4. – С. 448-458. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-4-448-458.

61. Самородская, И.В. Смертность от артериальной гипертензии в регионах Российской Федерации в период с 2013г. по 2019г. / И.В. Самородская, В.Ю. Семенов // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 12. – С. 59–65. DOI:10.18087/cardio.2021.12.n1643.

62. Связь частоты выявления артериальной гипертензии и неблагоприятных параметров инфраструктуры / Т.Ф. Газиев, Т.А. Мулерова, Е.Д. Баздырев, [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – Т.20, №4. – С. 5-10. DOI:10.38109/2075-082X-2023-4-5-10.

63. Сердечная, Е.В. Эффективность и органопротекция тройных комбинаций в лечении артериальной гипертензии / Е.В. Сердечная // Кардиология. – 2023. – Т.63, №11. – С. 80-86. DOI: 10.18087/cardio.2023.11.n2582.

64. Скибицкий, В.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и толщину комплекса “интима-медиа” в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией / В.В. Скибицкий, Е.С. Гаркуша, А.В. Фендрикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14, №6. – С. 10-17.

65. Скибицкий, В.В. Солечувствительность и хронофармакотерапия артериальной гипертонии. Возможности повышения эффективности антигипертензивных препаратов: контролируемое рандомизированное исследование / В.В. Скибицкий, В.Ю. Васильев, А.В. Фендрикова / Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т.28, №2. – С. 46–58. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-2-46-58.

66. Скибицкий, В.В. Сравнительная характеристика больных артериальной гипертонией с положительной и отрицательной реакцией на солевую нагрузку в ночное время / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, В.Ю. Васильев // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т.4, №3. – С. 45-51.

67. Скибицкий, В.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией / В.В. Скибицкий, Е.С. Гаркуша, А.В. Фендрикова // Системные гипертензии. – 2015. – Т.12, №4. – С. 30–37.

68. Скибицкий, В.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа / В.В.Скибицкий, А.А. Киселев, А.В. Фендрикова // Проблемы женского здоровья. – 2016. – Т.11, №4. С. – 30-37.

69. Скибицкий, В.В. Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа / В.В.Скибицкий, А.А. Киселев, А.В. Фендрикова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14, №6. – С. 846-851. DOI:10.20996/ 1819-6446-2018-14-6-846-851.

70. Соколова, А.А. Оптимальные терапевтические стратегии у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: роль фиксированных комбинаций / А.А. Соколова, Д.А. Напалков // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №12. – С. 110-115. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5712.

71. Сорокин, Е.В. Комбинированная антигипертензивная терапия – ключ к повышению эффективности сердечно-сосудистой профилактики / Е.В. Сорокин, Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2012. – №25. – С. 22-28.

72. Сочетанное влияние артериальной гипертензии и употребления алкоголя на риск смерти (27 летнее когортное проспективное исследование) / И.В. Долгалёв, А.Ю. Иванова, В.В. Образцов, [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т.61, №1. – С. 36- 43.

73. Сравнительная характеристика показателей суточного мониторинга артериального и центрального аортального давления, ремоделирования миокарда левого желудочка у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертензией. / В.В. Скибицкий, В.Ю. Васильев, А.В. Фендрикова, [и др.] // Системные гипертензии. – 2021. – Т18, №2. – С. 94-100. DOI:10.26442/2075082X.2021.2.200937.

74. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии / А. Н. Рогоза, В. П. Никольский, Е. В. Ощепкова [и др.] / Москва. Издательство Российского НПК МЗ РФ, 2005. – 37 с.

75. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид /периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике / В.М. Горбунов, Ю.А. Карпов, Е.В. Платонова, [и др.] от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №5. – С. 121-129. doi:10.15829/1560- 4071-2021-4498.

76. Стаценко, М.Е. Суточный профиль артериального и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т.4, №1. – С. 61-67.

77. Стаценко, М.Е. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной

гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Нефрология. – 2019. – Т.23, №3. – С. 42-48.

78. Толстов, С.Н. Вариабельность артериального давления и состояние органов-мишеней у женщин климактерического периода / С.Н. Толстов, В.Б. Мычка, И.А. Салов // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №6. – С. 62-70.

79. Фармакотерапия артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек в реальной клинической практике / М.А. Пляшешников, З.А. Титова, Ю.В. Волкова, [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т.29, №3. – С. 80-84. DOI:10.32756/0869-5490-2020-3-80-84.

80. Федосеева, Д.О. Гипертоническая болезнь после среднетяжелой новой коронавирусной инфекции. Результаты шестимесячного наблюдения / Д.О. Федосеева, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №2S. – С. 23-30. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5357.

81. Харченко, В.И. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью / В.И. Харченко, В.А. Люсов, М.А. Рифаи // Терапевтический Архив. – 1984. – Т.56, №12. – С. 48-55.

82. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т.16, №1. – С. 6-31.

83. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.10, №1. – С. 5-30.

84. Чазова, И. Е. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолипрела при недостаточном контроле артериального давления / И. Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, И.П. Колос // Consilium medicum. – 2007. – Т.9, №5. – С. 5-10.

85. Что мы понимаем под «идеальным» контролем артериального давления? / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Н.А. Араблинский, [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т.61, №7. – С. 68–78.

86. Чумакова Г.А. Многоликость артериальной гипертензии при ожирении / Г.А. Чумакова, Т.Ю. Кузнецова, М.А. Дружилов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №4. – С. 62-68. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5360.

87. Центральное аортальное давление и сосудистая жесткость: влияние антигипертензивной терапии / А.Г. Полупанов, Ж.А. Мамасаидов, Ю.Н. Гелисханова, [и др.] // Вестник КРСУ. – 2015. – Т.15, №11. – С. 134-137.

88. Шальнова, С.А. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России / С.А. Шальнова, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19, №3. С. – 209-215.

89. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А. М. Ерина, О. П. Ротарь, В. Н. Солнцев, [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т.59, №6. – С. 5-11.

90. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. / Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева, И.Е. Колтунов И.Е., [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.10, №1. С. – 9-13.

91. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. / Ю.В. Бадин, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т.59, №1S. – С. 34–42.

92. Эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертензии у больных с различным генетическим статусом / Н.В. Орлова, И.А. Аляутдинова, Ф.Ю. Копылов, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №10. – С. 54-64. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5464. EDN EYNZWU.

93. Agarkov, N.M. The effect of antihypertensive chronotherapy on indicators of the daily blood pressure profile in elderly patients with arterial hypertension with a history of myocardial infarction / N.M. Agarkov, K.I. Proschayev, Y.A. Lutay //Advances of Gerontol. – 2020. – Vol. 33, №5. P. 972-976.

94. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman, [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380 (9859). – P. 2224-2260.

95. A Population-Based, Prospective Study of Blood Pressure and Risk for End-Stage Renal Disease in China / K. Reynolds, D. Gu, P. Muntner, [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol.18, №6. – P. 1928–1935. DOI:10.1681/ASN.2006111199.

96. Abais-Battad, J.M. Influence of dietary protein on Dahl salt-sensitive hypertension: a potential role for gut microbiota / J.M. Abais-Battad, D.L. Mattson // *American Journal of Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology*. – 2018. – №5. – P. 907-R914. DOI: 10.1152/ajpregu.00399.2017. Epub 2018 Aug 22.

97. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy / R.C. Hermida, M.H. Smolensky, D.E. Ayala, [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2014. – №6. – P.1160-1167. DOI: 10.1093/ndt/gft285.

98. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension / M.H. Smolensky, R.C. Hermida, D.E. Ayala, [et al.] // *Blood Pressure Monitoring*. – 2010. – Vol.15, №4. – P. 173-180. DOI:10.1097/MBP.0b013e32833c7308.

99. Agocs, R. Is too much salt harmful? Yes / R. Agocs, D.Sugár, J.Attila // *Pediatric Nephrology*. – 2020. – Vol.35, №9. – P. 1777-1785. DOI: 10.1007/s00467-019-04387-4.

100. Airflow Limitation and Endothelial Dysfunction. Unrelated and Independent Predictors of Atherosclerosis / D. Chandra, A. Gupta, P.J.Jr. Strollo, [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – №1. – P. 38-47.

101. Altered circadian blood pressure profile and prognosis / P. Verdecchia, G. Schillaci, C. Borgioni, [et al.] // *Blood Pressure Monitoring*. – 1997. – Vol. 2, №6. – P. 347-352.

102. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. – 2014. – Vol.37, №1. – P.14-80. DOI:10.2337/dc14-S014.

103. An alternative hypothesis to the widely held view that renal excretion of sodium accounts for resistance to salt-induced hypertension / T.W. Kurtz, S.E. DiCarlo, M. Pravenec, [et al.] // Kidney International. – 2016. – №90. – P. 965–973.

104. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: A meta-analysis / Y. Luo, L. Ren, M. Jiang, [et al.] // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2019. – Vol.20, №2. – P. 91-98. DOI:10.31083/j.rcm.2019.02.31814.

105. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension / Y. Chen, J.H. Liu, Z. Zhen, [et.al.] // Journal of Investigative Medicine. – 2018. – №2. – P. 319-324. DOI:10.1136/jim-2017-000513.

106. Association of a Disrupted Dipping Pattern of Blood Pressure with Progression of Renal Injury during the Development of Salt-Dependent Hypertension in Rats / A. Sufiun, A. Rahman, K. Rafiq, [et al.] // International Journal of Molecular Science. – 2020. – Vol.21, №6. – P. 1-14. DOI:10.3390/ijms21062248.

107. Association of central arterial blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease / R. Cai, L. Shao, Y. Zhu, [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2022. – Vol.27, №1. – P. 57-65. DOI:10.1111/nep.13967.

108. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease / E.O. Gosmanova, M.K. Mikkelsen, M.Z. Molnar, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol.68, №13. – P.1375–1386. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.054.

109. Associations of dipping and non-dipping hypertension with cardiovascular diseases in patients with dyslipidemia / S. Dai, B. Huang, Y. Zou, [et al.] // Archives of Medical Science. – 2019. – №2. – P. 337-342. DOI: 10.5114/aoms.2018.72609.

110. Bailey, M.A. Salt Sensitivity: Causes, Consequences, and Recent Advances / M. A. Bailey, N. Dhaun // Hypertension. – 2024. – №3. – P. 476-489. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.17959.

111. Balafa, O. Salt sensitivity and hypertension / O. Balafa, R.G. Kalaitzidis // *Journal of Human Hypertension*. – 2021. – Vol.35, №3. – P. 184-192. DOI:10.1038/s41371-020-00407-1.

112. Beard, D.A. Mechanisms of pressure-diuresis and pressure-natriuresis in Dahl salt-resistant and Dahl salt-sensitive rats / D.A. Beard, M. Mescam // *BMC Physiology*. – 2012. – Vol.12, №6. – P. 1-14. DOI:10.1186/1472-6793-12-6.

113. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD / R.C. Hermida, D.E. Ayala, A. Mojón, [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – Vol.22, №12. – P. 2313-2321. DOI: 10.1681/ASN.2011040361.

114. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial / R.C. Hermida, J.J. Crespo, M. Dominguez-Sardina, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – №48. – 4565-4576. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754.

115. Bedtime versus morning use of antihypertensives for cardiovascular risk reduction (BedMed): protocol for a prospective, randomized, open-label, blinded end-point pragmatic trial / S.R. Garrison, M.R. Kolber, G.M. Allan, [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – Vol.12, №2. – P. 1-9. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-059711.

116. Bejot, Y. Targeting blood pressure for stroke prevention: current evidence and unanswered questions / Y. Bejot // *Journal of Neurology*. – 2021. – №268. – P. 785–795. DOI: 10.1007/s00415-019-09443-5.

117. Cardiovascular disease risk stratification by the Framingham score is markedly improved by ambulatory compared with office blood pressure / R.C. Hermida, D.E. Ayala, A. Mojón, [et al.] // *Revista Espanola de Cardiologia (English Edition)*. – 2021. – Vol.74, №11. – P. 953-961.

118. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial / I.S. Mackenzie, A. Rogers, N.R. Poulter, [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol.400 (10361). – P. 1417-1425. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X.

119. Changing views on the common physiologic abnormality that mediates salt sensitivity and initiation of salt-induced hypertension: Japanese research underpinning the vasodysfunction theory of salt sensitivity / T.W. Kurtz, S.E. DiCarlo, M. Pravenec, [et al.] // *Hypertension Research*. – 2019. – Vol.42, №1. – P. 6-18. DOI: 10.1038/s41440-018-0122-5.

120. Chatelanat, O. Sensibilité au sel et hypertension artérielle [Salt sensitivity and hypertension] / O. Chatelanat, A. Pechère-Bertschi, B. Ponte // *Revue Medicale Suisse*. – 2019. – №15. – P. 1625-1628. (French).

121. Chronotherapy for hypertension in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis in non-black patients / C. Wang, X.Qiu, L. Lv, [et al.] // *International Urology and Nephrology*. – 2017. – Vol.49, №4. – P. 651-659. DOI:10.1007/s11255-016-1437-2.

122. Chronotherapy for Hypertension / N.P. Bowles, S.S. Thosar, M.X. Herzig, [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2018. – Vol.20, №11. – P. 1-37. DOI: 10.1007/s11906-018-0897-4.

123. Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD / R.C. Hermida, D.E. Ayala, M.H. Smolensky, [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2013. – №6. P. 358-68. DOI:10.1038/nrneph.2013.79.

124. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention / M.N. Smolensky, R.C. Hermida, A. Reinberg, [et al.] // *Chronobiology International*. – 2016. – Vol.33, №8. – P.1101-1119. DOI:10.1080/07420528.2016.1184678.

125. Circadian rhythm in cardiovascular diseases: a bibliometric analysis of the past, present, and future / R. Chai, Z.Ye, Q.Wu, [et al.] // *European Journal of Medical Research*. – 2023. – Vol.28, №1. – P. 1-14.

126. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy / D.Dong, D.Yang, L. Lin, [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2020. – № 178. – P. 1-42. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114045.

127. Circadian rhythm of the double (rate-pressure) product in healthy normotensive young adults / R.C. Hermida, J.R. Fernandez, D.E. Ayala, [et al.] // *Chronobiology International*. – 2001. – №18. – P. 475-489.

128. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations / T.J. Anderson, A. Uehata, M.D. Gerhard, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. – №26. – P. 1235-1241.

129. Coca, A. Salt sensitivity and left ventricular hypertrophy / A. Coca, A. De la Sierra // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1997. – №432. – P. 91-101. DOI:10.1007/978-1-4615-5385-4_10.

130. Cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension / S. Naqvi, T. Asar, V. Kumar, [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2021. – № 134. – P. 1-10. DOI:10.1016/j.biopha.2020.111156.

131. Diagnosis and management of hypertension: around-the-clock ambulatory blood pressure monitoring is substantially more effective and less costly than daytime office blood pressure measurements / R.C. Hermida, D.E. Ayala, A. Mojón, [et al.] // *Chronobiology International*. – 2019. – Vol.36, №11. – P 1515-1527. DOI:10.1080/07420528.2019.1658201.

132. Dietary Effects on Dahl Salt-Sensitive Hypertension, Renal Damage, and the T Lymphocyte Transcriptome / J.M. Abais-Battad, A.J. Alsheikh, X. Pan, [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – №4. – P. 854-863. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12927.

133. Donkor, E.S. Stroke in the 21 st. Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life / E.S. Donkor // *Stroke Research and Treatment*. – 2018. – Vol.2018. – P. 1-10. DOI:10.1155/2018/3238165.

134. Dosing Time Matters? Nighttime vs. Daytime Administration of Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS) or Amlodipine on Non-dipper Hypertension: A Randomized Controlled Trial of NARRAS / J. Liu, X. Su, Y. Nie, [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol.29, №8. – P. 1-9. DOI:10.3389/fcvm.2021.755403.

135. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomized trials / L.Huang, K. Trieu, S. Yoshimura [et al.] // *BMJ*. – 2020. – №36. – P. 1-24. DOI: 10.1136/bmj.m315.

136. Effect of nondipper hypertension on coronary artery disease progression in patients with chronic coronary syndrome / D. Elcik, M. Duran, S. Kelesoglu, [et al.] // *Turkish Journal of Medical Science*. – 2021. – №3. – P. 1273-1280. DOI:10.3906/sag-2011-225.

137. Effect of patient and treatment factors on persistence with antihypertensive treatment: A population-based study / S. Malo, I. Aguilar-Palacio, C. Feja, [et al.] // *PLOS One*. – 2021, Vol.16. – №1. – P. 1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0245610.

138. Effects of an SGLT2 inhibitor on the salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nerve activity in a nondiabetic rat model of chronic kidney disease / N. Wan, Y. Fujisawa, H. Kobara, [et al.] // *Hypertens Research*. – 2020. – Vol.43, №6. – P. 492-499. DOI:10.1038/s41440-020-0410-8.

139. Effects of chronotherapy on blood pressure control in non-dipper patients with refractory hypertension / J. Almirall, L.Comas, C.Juan, [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – №27. – P. 1855–1859. DOI:10.1093/ndt/gfr557.

140. Egan, B.M. Hypertension in the United States, 1999 to 2012 / B.M. Egan, J. Li, F.N. Hutchison, K.C. Ferdinand // *Circulation*. – 2014. – №19. – P. 1692-1699. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010676.

141. Elevated asleep blood pressure and non-dipper 24h patterning best predict risk for heart failure that can be averted by bedtime hypertension chronotherapy: A review of the published literature / R.C. Hermida, A. Mojón, J.R. Fernández, [et al.] // *Chronobiology International*. – 2021. – Vol.40, №1. – P. 1-20. DOI:10.1080/07420528.2021.1939367.

142. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou, [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol.31, №9. – P. 1731-1768.

143. Fernandez, J.R. Chronotherapy of hypertension: advantages of 48-h ambulatory blood pressure monitoring assessments in MAPEC and Hygia

Chronotherapy Trial / J.R. Fernandez, A.Mojon, R.C. Hermida // Chronobiology International. – 2020. – №5. – P. 739-750. DOI: 10.1080/07420528.2020.1771355.

144. Filippou, C. Overview of salt restriction in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diet for blood pressure reduction / C. Filippou, F. Tatakis, D. Polyzos // Reviews of Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol.23, №1. – Reviews of Cardiovascular Medicine. – 2022, Vol.23, №1. – P. 1-13.

145. Flack, J.M. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines / J.M. Flack, B.Adekola // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2020. – Vol.30, №3. – P. 160-164. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.05.003.

146. Freitas, S. Molecular Genetics of Salt-Sensitivity and Hypertension: Role of Renal Epithelial Sodium Channel Genes /S. Freitas // American Journal of Hypertension. – 2018. – Vol.31, №2. – P. 172-174. DOI:10.1093/ajh/hpx184.

147. French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness / M.E. Safar, R. Asmar, A. Benetos, [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol.72, №4. – P. 796-805. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212.

148. Fuchs, F.D. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease / F.D. Fuchs, P.K. Whelton // Hypertension. – 2020. – Vol.75, №2. – P. 285-292. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.

149. Garfinkle, M.A. Salt and essential hypertension: pathophysiology and implications for treatment / M.A. Garfinkle // Journal of the American Society of Hypertension. – 2017. – Vol.11, №6. – P. 385-391. DOI:10.1016/j.jash.2017.04.006.

150. Garg, R. Effect of low salt diet on insulin resistance in salt-sensitive versus salt-resistant hypertension / R. Garg, B. Sun, J. Williams // Hypertension. – 2014. – Vol.64, №6. – P. 1384-1387. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03880.

151. Gjesdal, O. Cardiac remodeling at the population level—risk factors, screening, and outcomes / O. Gjesdal, D.A. Bluemke, J.A. Lima // Nature Reviews Cardiology. – 2011. – Vol. 8, №12. – P. 673-685. DOI:10.1038/nrcardio.2011.154.

152. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)

and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – № 39. – P. 3021-3104.

153. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review / B.J. Verhaar, A. Prodan, M. Nieuwdorp, [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol.12, №10. – P. 1-22. DOI:10.3390/nu12102982.

154. Guzik, A. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management / A. Guzik, C. Bushnell // *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. – 2017. – Vol.23, №1. – P. 15–39. DOI:10.1212/CON.0000000000000416.

155. Hall, J.E. Pressure-volume regulation in hypertension / J.E. Hall, A.C. Guyton, M.W. Brands // *Kidney International Supplements*. – 1996. – №55. – P. 35-41.

156. Hall, J.E. Renal dysfunction, rather than nonrenal vascular dysfunction, mediates salt-induced hypertension / J.E. Hall // *Circulation*. – 2016. – №133. – P. 894–906.

157. Hamlyn, J.M. Salt sensitivity, endogenous ouabain and hypertension / J.M. Hamlyn, M.P. Blaustein // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2013. – Vol. 22, №1. – P. 51-58. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32835b36ec.

158. He, F.J. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure / F.J. He, J. Li, G.A. Macgregor // *Cochrane Database System Review*. – 2013. – №4. – P. 1-15.

159. Heinzl, F.R. The essential challenges of salt-sensitivity of blood pressure / F.R. Heinzl // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2021. – №151. P. – 1-2. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.009.

160. Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects / C.L. Laffer, R.C. Scott, J.M. Titze, [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68, №1. – P. 195-203.

161. Hermida, R.C. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study / R.C. Hermida // *Chronobiology International*. – 2007. – Vol. 24, №4. – P. 749-75. DOI:10.1080/07420520701535837.

162. Hermida, R.C. Bedtime hypertension chronotherapy best reduces cardiovascular disease risk as documented by MAPEC and Hygia Chronotherapy outcomes trials / R.C. Hermida, A. Mojon, J.R. Fernández // *Chronobiology International*. – 2020. – Vol.37, №5. – P. 731-738.

163. Hermida, R.C. Current evidence on the circadian-time-dependent effects of hypertension medications and their combinations in relation to findings of MAPEC and Hygia Chronotherapy Trial / R.C. Hermida, J.R. Fernandez, A. Mojon // *Chronobiology International*. – 2020. – Vol.37, №5. – P. 751-758.

164. Hermida, R.C. Sleep-time ambulatory blood pressure as a prognostic marker of vascular and other risks and therapeutic target for prevention by hypertension chronotherapy: Rationale and design of the Hygia Project / R.C. Hermida // *Chronobiology International*. – 2016. – Vol. 33, №7. – P. 906-936.

165. High Salt Intake Is Independently Associated With Hypertensive Target Organ Damage / Y. Imaizumi, K. Eguchi, T. Murakami, [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2016. – Vol.18, №4. – P. 315-21. DOI: 10.1111/jch.12668.

166. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? / L.J. Mena, G.E. Maestre, T.W. Hansen, [et al.] // *American Journal of Hypertension*. 2014. – Vol.27, №1. P. 46–55.

167. Hui, R. Hypertension Drug Therapy / R. Hui // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2020. – №1177. – P. 149-268. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9_6. PMID: 32246447.

168. Hydrogen gas improves left ventricular hypertrophy in Dahl rat of salt-sensitive hypertension /H. Matsuoka, S. Miyata, N. Okumura, [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2019. – Vol.41, №4. – P. 307-311. DOI:10.1080/10641963.2018.1481419.

169. Hypertension and prehypertension and prediction of development of decreased estimated GFR in the general population: A meta-analysis of cohort studies / C. Garofalo, S. Borrelli, M. Pacilio, [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2016. – Vol.67, №1. – P. 89–97. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.08.027.

170. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges / E. Oliveros, H. Patel, S. Kyung, [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2020. – Vol.43, №2. – P. 99-107. DOI:10.1002/clc.23303.

171. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk / R.C. Hermida, D.E. Ayala, J.R. Fernández, [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol.48, №5. – P. 1-32. DOI:10.1111/eci.12909.

172. Impact of bedding on Dahl salt-sensitive hypertension and renal damage / J.H. Dasinger, S.D. Walton, E.C. Burns, [et al.] // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2022. – №6. – P. 666-672. DOI: 10.1152/ajprenal. 00201.2022.

173. Individual 6year systolic blood pressure change and impact on cardiovascular mortality in a French general population / B. Pannier, F. Thomas, O. Hanon, [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2016. – №30. – P. 18–23. DOI:10.1038 / jhh. 2015.44.

174. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study / R.C. Hermida, D.E. Ayala, A. Mojón, [et al.] // *Chronobiology International*. – 2010. – Vol.27, №8. – P. 1629-1651. DOI:10.3109/07420528.2010.510230.

175. Ingestion-time - relative to circadian rhythms - differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypertension medications / R.C. Hermida, R.G. Hermida-Ayala, M.H. Smolensky, [et al.] // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. – 2020. – №12. – P. 1159-1173. DOI: 10.1080/17425255. 2020.1825681.

176. Ingestion-time differences in the pharmacodynamics of dual-combination hypertension therapies: Systematic review and meta-analysis of published human trials / R.G. Hermida-Ayala, A. Mojón, J.R. Fernández, [et al.] // *Chronobiology International*. – 2022. – №4. – P. 493-512. DOI: 10.1080/07420528.2021. 2005084.

177. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats / S.Hashmat, N.Rudemiller, H. Lund [et al.] //

American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2016. – №3. – P. 555-561. DOI: 10.1152/ajprenal.00594.2015. Epub 2016 Jun 8.

178. Intersalt Cooperative Research Group INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24h urinary sodium and potassium excretion // BMJ. – 1998. – №297. – P. 319-328.

179. Inverse Salt Sensitivity of Blood Pressure Is Associated with an Increased Renin-Angiotensin System Activity / J.J. Gildea, P. Xu, K.A. Schiermeyer, [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol.10, №11. – P. 1-22. DOI: 10.3390/biomedicines-10112811.

180. Inverse Salt Sensitivity of Blood Pressure: Mechanisms and Potential Relevance for Prevention of Cardiovascular Disease / R.A. Felder, J.J. Gildea, X. Peng, [et al.] // Current Hypertension Reports. – 2022. – №9. – P. 361-374.

181. Joint recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM)] / R.C. Hermida, M.H. Smolensky, D.E. Ayala, [et al.] // Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis. – 2013. – Vol.25, №2. –P. 74-82. Spanish. DOI:10.1016/j.arteri.2013.03.002.

182. Jordan, J., Arterial Hypertension / J. Jordan, C. Kurschat, H. Reuter // Deutsches Arzteblatt International. – 2018. – №115. – P. 557-568. DOI:10.3238/arztebl.2018.0557.

183. Kalaitzidis, R.G. Klotho, the Holy Grail of the kidney: from salt sensitivity to chronic kidney disease / R.G. Kalaitzidis, A. Duni, K.C. Siamopoulos / International Urology and Nephrology. – 2016. – Vol.48, №10. – P.1657-1666. DOI: 10.1007/s11255-016-1325-9.

184. Kawarazaki, W. Kidney and epigenetic mechanisms of salt-sensitive hypertension / W. Kawarazaki, T. Fujita // National Review of Nephrology. – 2021. – Vol.17, №5. – P. 350-363. DOI:10.1038/s41581-021-00399-2.

185. Kidney failure, arterial hypertension and left ventricular hypertrophy in rats with loss of function mutation of SOD3 / H. Guo, D. Xu, M. Kuroki, [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2020. – №152. – P. 787-796. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.023 19.

186. Klotho gene deficiency causes salt-sensitive hypertension via monocyte chemotactic protein-1/CC chemokine receptor 2-mediated inflammation / X. Zhou, K. Chen, H. Lei, [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2015. – Vol.26, №1. – P. 121–132. DOI: 10.1681/ASN.2013101033.

187. Klotho gene in human salt-sensitive hypertension / L. Citterio, S.D. Carpini, S. Lupoli, [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – T.15, №3. – C. 375–383. DOI:10.2215/CJN.08620719.

188. Komnenov, D. Hypertension Associated with Fructose and High Salt: Renal and Sympathetic Mechanisms / D. Komnenov, P.E. Levanovich, N.F. Rossi // *Nutrients*. – 2019. – Vol.11, №3. – P. 1-12. DOI:10.3390/nu11030569.

189. Kurtz, T.W. Logical Issues With the Pressure Natriuresis Theory of Chronic Hypertension / T.W. Kurtz, S.E. DiCarlo, R.C. Morris // *American Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 29, №12. – P. 1325-1331. DOI:10.1093/ajh/hpw073.

190. Laragh, J.H. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure / J.H. Laragh, J.E. Sealey // *American Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol.24, №11. – P. 1164-1180. doi:10.1038/ajh.2011.171.

191. Latrino, R. Salt Sensitivity: Challenging and Controversial Phenotype of Primary Hypertension / R. Latrino, P. Manunta, L. Zagato // *Current Hypertension Reports*. – 2016. – Vol.18, №9. – P. 1-15.

192. Lazzeroni, D. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure / D. Lazzeroni, O. Rimoldi, P.G. Camici // *Circulation Journal*. – 2016. – Vol.80, №3. – P. 555-564. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0062.

193. Left ventricular geometry, tissue composition, and residual stress in High Fat Diet Dahl-Salt sensitive rats / Grobbee M.R., Lee L.C., Watts S.W., [et al.] //

Experimental Mechanics. – 2021. – Vol.61, №1. – P. 191-201. DOI: 10.1007/s11340-020-00664-8.

194. Left ventricular hypertrophy and hypertension / M. Yildiz, A.A. Oktay, M.H. Stewart, [et al.] // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2020. – Vol.63, №1. – P. 10-21. DOI:10.1016/j.pcad.2019.11.009.

195. Left ventricular hypertrophy is more marked in salt-sensitive than in salt-resistant hypertensive patients / J.C. Heimann, S. Drumond, A.T. Alves, [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 1991. – №17. – 122-124. DOI: 10.1097/00005344-199117002-00028.

196. Left Ventricular Longitudinal Strain as a Marker for Point of No Return in Hypertensive Heart Failure Treatment / T. Ishizu, Y.Seo, M. Namekawa, [et al.] // Journal of American Society of Echocardiography. – 2020. – Vol.33, №2. – P. 226-233. DOI:10.1016/j.echo.2019.08.022.

197. Liang, L. Molecular Mechanisms of Na-Cl Cotransporter in Relation to Hypertension in Chronic Kidney Disease / L. Liang, T. Shimosawa // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol.24, №1. – P. 1-12.

198. Liu, J. A comparative study for the effects of nifedipine GITS and amlodipine besylate administrated in daytime or at nighttime on recovery of blood pressure rhythm and arterial stiffness in the young and middle-aged subjects with non-dipper hypertension (NARRAS): design and rationale /J. Liu // International Journal of Clinical Practice. – 2020. – Vol.74, №12. – P. 1-17. DOI:10.1111/ijcp.13628.

199. Lu, X. Inflammation in Salt-Sensitive Hypertension and Renal Damage / X. Lu, S.D. Crowley // Current Hypertension Reports. – 2018. – Vol.20, №12. – P. 1-14. DOI: 10.1007/s11906-018-0903-x.

200. Maaliki, D. Pathophysiology and genetics of salt-sensitive hypertension / D. Maaliki, M.M. Itani, H.A. Itani // Frontiers in Physiology. – 2022. – №13. - P. 1-30. DOI: 10.3389/fphys.2022.1001434.

201. Malek, F. Arterial hypertension and chronic heart failure / F. Malek // Cor et Vasa. – 2013. – Vol.55, №3. – P. 259–263. DOI:10.1016/j.crvasa.2013.04.002.

202. Malta, D. High sodium intake increases blood pressure and risk of kidney disease. From the Science of Salt: A regularly updated systematic review of salt and health outcomes (August 2016 to March 2017) / D. Malta, K.S. Petersen, C. Johnson // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2018. – Vol.20, №12. – P. 1654-1665. DOI:10.1111/jch.13408.

203. Mancia, G., Individualization of antihypertensive drug treatment / G.Mancia, G. Grassi // *Diabetes Care*. – 2013. – №36. – P. 301-306.

204. Mattson, D.L. Amplification of salt-sensitive hypertension and kidney damage by immune mechanisms / D.L. Mattson, J.H. Dasinger, J.M. Abais-Battad // *American Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol.34, №1. – P. 3-14.

205. Mattson, D.L. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage / D.L. Mattson // *National Review of Nephrology*. – 2019. – Vol.15, №5. – P. 290-300. DOI:10.1038/s41581-019-0121-z.

206. Mechanisms of blood pressure salt sensitivity: new insights from mathematical modeling / J.S. Clemmer, W.A. Pruett, T.G. Coleman, [et al.] // *American Journal of Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology*. – 2017. – №312. – P. 451–466.

207. Metabolomics study of blood pressure salt-sensitivity and hypertension / M. Shi, J. He, C. Li, [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2022. – Vol.32, №7. – P. 1681-1692. DOI:10.1016/j.numecd.2022.04.002.

208. Microvascular function in non-dippers: Potential involvement of the salt sensitivity biomarker, marinobufagenin-The African-PREDICT study / M. Strauss-Kruger, W. Smith, W. Wei, [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2020. – Vol.22, №1. – P. 86-94. DOI:10.1111/jch.13767.

209. Mills, K.T. The global epidemiology of hypertension / K.T. Mills, A. Stefanescu, J. He // *National Review of Nephrology*. – 2020. – Vol.16, №4. – P. 223-237. DOI:10.1038/s41581-019-0244-2.

210. Mishra, S. Salt sensitivity and its implication in clinical practice / S. Mishra, S. Ingole, R. Jain // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol.70, №4. – P. 556-564. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.10.006.

211. Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine-perindopril in real settings (AMPERES) study / L. Degli-Esposti, V. Perrone, C. Veronesi, [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2018. – Vol. 34, №9. – P. 1571–1577. DOI:10.1080/03007995.2018.1433648.

212. Molecular-based mechanisms of mendelian forms of salt-dependent hypertension: questioning the prevailing theory / T.W. Kurtz, A.F. Dominiczak, S.E. DiCarlo, [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – №65. – P. 932–941.

213. Morning Blood Pressure Surge, Dipping, and Risk of Coronary Events in Elderly Treated Hypertensive Patients / S.D. Pierdomenico, A.M. Pierdomenico, R. Di Tommaso, [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol.29, №1. – P. 39-45. DOI:10.1093/ajh/hpv074. Epub 2015 Jul 20.

214. Myocardial energetics is not compromised during compensated hypertrophy in the Dahl salt-sensitive rat model of hypertension / K. Tran, J. Han, A. Taberner, [et al.] // *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*. – 2016. – №311. P. 563-571. DOI:10.1152/ajpheart.00396.2016.

215. Nocturnal blood pressure rather than night-to-day blood pressure ratio is related to arterial stiffening in untreated young and middle-aged adults with non-dipper hypertension / J. Liu, X. Su, Y. Nie, [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2022. – Vol.24, №8. – P. 1044-1050. DOI:10.1111/jch.14546.

216. Nocturnal hypertension: a common phenotype in a tertiary clinical setting associated with increased arterial stiffness and central blood pressure / J.M. Nolde, M.G. Kiuchi, L.M. Lugo-Gavidia, [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol.39, №2. – P. 250-258.

217. Non-dipping pattern in early-stage diabetes: association with glycemic profile and hemodynamic parameters / B. Nikolaidou, P. Anyfanti, E. Gavriilaki, [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2021. – Vol. 36, №9. – P. 805-810. DOI:10.1038/s41371-021-00587-4.

218. O'Brien, E. Dippers and non-dippers / E. O'Brien, J. Sheridan, K. O'Malley // *Lancet*. – 1988. – Vol.13, №2. – P. 397-344. DOI:10.1016/s0140-6736(88)92867-x.

219. Ovchan, H.O. Experience and comparison of antihypertensive effect of ace inhibitor spirapril and calcium antagonist amlodipine in standard and chronotherapeutic prescription mode / H.O. Ovchan, V.M. Khomenko, I.I. Andrushko // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2017. – Vol.70, №4. – P. 721-724. Polish.

220. Poll, B.G. Gut Microbial Metabolites and Blood Pressure Regulation: Focus on SCFAs and TMAO / B.G. Poll, M.U. Cheema, J.L. Pluznick // *Physiology*. – 2020. – Vol.35, №4. – P. 275-284. DOI:10.1152/physiol.00004.2020.

221. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension 2018 / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, [et al.] // *Blood Pressure*. – 2018. – Vol.27, №6. – P. 314-340. DOI:10.1080/08037051.2018.1527177.

222. Prevalence of Hypertension in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis / A.M. Sarki, C.U. Nduka, S. Stranges, [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol.94, №50. – P. 1-16.

223. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population-Multi-center National Population Health Examination Surveys–WOBASZ studies / A. Niklas, A. Flotyńska, A. Puch-Walczak, [et al.] // *Archives of medical science: AMS*. – 2018. – Vol.14, №5. – P. 951-961. DOI:10.5114/aoms.2017.72423.

224. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis / G.F.Salles, G. Reboldi, R.H. Fagard, [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, №4. – P. 693-700.

225. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension / P.M. Rothwell, S.C. Howard, E. Dolan, [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – Vol.375 (9718). – P. 895–905.

226. Prognostic value of nocturnal blood pressure dipping on cardiovascular outcomes in Chinese patients with hypertension in primary care / L. Lo, S. Hung, S. Chan, [et al.] / Journal of Clinical Hypertension. – 2021. – Vol.23, №7. – P. 1291-1299. DOI:10.1111/jch.14304.

227. Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure The HARMONY Trial / N.R. Poulter, C. Savopoulos, A. Anjum, [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol.72, №4. – P. 870-873. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11101.

228. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators / Lancet. – 1997. – Vol.350(9080). – P. 757-764.

229. Rationale and design for the Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) Trial / Control Clinical Trials. – 1998. – Vol.19, №4. – P. 370-90.

230. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators / P.S. Sever, B. Dahlof, N.R. Poulter, [et al.] // Journal of Hypertension. – 2001. – №6. – P. 1139-1147.

231. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P.Badano, V.Mor-Avi, [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol.28, № 1. – P. 1–35.

232. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T. H. Marwick, T. C. Gillebert, G. Aurigemma, [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol.28, №7. – P. 727-754.

233. Renal Glomerular Mitochondria Function in Salt-Sensitive Hypertension / M. Domondon, I. Polina, A.B. Nikiforova, [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2020. – №10. – C. 1-15. DOI:10.3389/fphys.2019.01588.

234. Reproducibility study of nocturnal blood pressure dipping in patients with high cardiovascular risk / N. Burgos-Alonso, M.V. Ruiz Arzalluz, A. Garcia-Alvarez, [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2021. – Vol. 23, №5. – P. 1041-1050. DOI:10.1111/jch.14222.

235. Resistant hypertension and chronotherapy / I. Prkacin, D. Balenovic, V. Djermanovic-Dobrota, [et al.] // Materia Socio medica. – 2015. – Vol.27, №2. – P. 118-121. DOI:10.5455/msm.2015.27.118-121.

236. Risk of incident chronic kidney disease is better reduced by bedtime than upon-awakening ingestion of hypertension medications / R.C. Hermida, D.E. Ayala, A. Mojón, [et al.] // Hypertension Research. – 2018. – Vol. 41, №5. – P. 342-353. DOI:10.1038/s41440-018-0029-1.

237. Robinson, A.T. The influence of dietary salt beyond blood pressure / A.T. Robinson, D.G. Edwards, W.B. Farquhar // Current Hypertension Reports. – 2019. – Vol.21, №6. – P. 1-20. DOI:10.1007/s11906-019-0948-5.

238. Romberger, N.T. Inverse salt sensitivity in normotensive adults: role of demographic factors / N.T. Romberger, J.M. Stock, J.C. Patik // Journal of Hypertension. – 2023. – Vol.41, №6. – P. 934-940. DOI:10.1097/HJH.0000000000003413.

239. Rust, P. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension / P. Rust, C. Ekmekcioglu // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2017. – №147. – P. 61-84. DOI:10.1007/5584_2016_147.

240. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake / M. O'Donnell, A. Mente, M.H. Alderman, [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol.41, №35. – P. 3363-3373. DOI: 10.1093/eurheartj/ ehaa586. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review / F.J. He, M. Tan, Y. Ma, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – №6. – P. 632-647. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.055.

241. Salt reduction to prevent hypertension: the reasons of the controversy / F.J. He, N.R. Campbell, M. Woodward, [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – №25. P. 2501-2505. DOI:10.1093/eurheartj/ehab274. PMID: 34117487.

242. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension / M.S. Yatabe, J. Yatabe, M. Yoneda, [et.al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2010. – Vol. 92, №1. – P. 77-82.

243. Salt sensitivity of blood pressure in non-dialysis patients with chronic kidney disease / Meng L., Fu B., Zhang T., [et al.] // Renal Failure. – 2014. – Vol.36, №3. – P. 345-3550. DOI:10.3109/0886022X.2013.866008.

244. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. / F. Eljovich, M.H. Weinberger, C.A. Anderson, [et al.] // Hypertension. – 2016. – №68. – P. 7-46.

245. Salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: distal tubular mechanisms / D.M. Bovee, C.A. Cuevas, R. Zietse, [et al.] // American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2020. – №5. – P. 729-745. DOI: 10.1152/ajprenal.00407.2020.

246. Salt-sensitive phenotypes: A community-based exploratory study from northeastern India / P.K Borah, M. Sharma, H.C. Kalita, [et al.] // The National Medical Journal of India. – 2018. – Vol.31, №3. – P. 140-145. DOI:10.4103/0970-258X.255754.

247. Satirapoj, B. Arterial stiffness predicts rapid decline in glomerular filtration rate among patients with high cardiovascular risks / B. Satirapoj, W. Triwatana, O. Supasyndh // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2020. – Vol.27, №6. – P. 611-619. DOI:10.5551/jat.52084.

248. Schutte, A.E. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques / A.E. Schutte, A. Kollias, G.S. Stergiou // National Revue of Cardiology. – 2022. – Vol.19, №10. – P. 643-654. DOI:10.1038/s41569-022-00690-0.

249. Short term systolic blood pressure variability and kidney disease progression in patients with chronic kidney disease: Results From COSTRIDE / Q.Wang, Y.Wang, J.Wang, [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol.9, №12. – P. 1-20. DOI:10.1161/JAHA.120.015359.

250. Sleep time ambulatory blood pressure is an independent prognostic marker of CKD / R.C. Hermida, D.E. Ayala, A. Mojon, [et.al] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2017. – Vol.28, №9. – P. 2802-2811.

251. Sleep-time ambulatory blood pressure is an independent prognostic marker of CKD / R.C.Hermida, D.E. Ayala, A. Mojón, [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2017. – Vol.28, №9. P. 2802-2811. DOI: 10.1681/ASN.2016111186.

252. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention / R.C. Hermida, D.E. Ayala, M.H. Smolensky, [et al.] // Sleep Medicine Reviews. – 2017. – № 33. P.17-27. DOI: 10.1016/j.smr.2016.04.001.

253. Smolensky, M.H. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning / M.H. Smolensky, R.C. Hermida, F. Portaluppi // Sleep Medicine Reviews. – 2016. – Vol.2016. – P. 1-58.

254. Smolensky, M.H. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes / M.H. Smolensky, R.C. Hermida, D.E. Ayala // Current Pharmaceutical Design. – 2015. – Vol.21, №6. – P. 773-90. DOI: 10.2174/1381612820666141024150542.

255. Smolensky, M.H. Chronotherapy of cardiac and vascular disease: timing medications to circadian rhythms to optimize treatment effects and outcomes / M.H. Smolensky, R.C. Hermida, Y.J. Geng // Current Opinion in Pharmacology. – 2020. – Vol. 57, №3. – P. 41-48. DOI:10.1016/j.coph.2020.10.014.

256. Sodium Intake and Chronic Kidney Disease / S. Borrelli, M. Provenzano, I. Gagliardi, [et al.] // International Journal of Molecule Science. – 2020. – Vol.21, №13. – P. 1-13. DOI:10.3390/ijms21134744.

257. SPRINT Study Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol.373. – P. 2103-2116.

258. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications / V. Delgado, L. Di Biase, M. Leung, [et al.]. // Journal of the

American College of Cardiology. – 2017. – №25. – P. 3157-3172. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.063.

259. Sullivan, J.M. Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues / J.M. Sullivan // Hypertension. – 1991. – №1. – P. 61-68. DOI: 10.1161/01.hyp.17.1_suppl.i61.

260. Systematic review and quality evaluation of published human ingestion-time trials of blood pressure-lowering medications and their combinations / R.C. Hermida, R.G. Hermida-Ayala, A. Mojón, [et al.] // Chronobiology International. – 2021. – Vol.38, №10. – P. 1460-1476. DOI: 10.1080/07420528.2021.1931280.

261. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease / T. Neunteufl, R. Katzenschlager, A. Hassan, [et al.] // Atherosclerosis. – 1997. – Vol.129, №1. – P. 111-118.

262. Systolic blood pressure postural changes variability is associated with greater dementia risk. / L. Rouch, J.S. Vidal, T. Hoang, [et al.] // Neurology. – 2020. – Vol.95, №14. – P. 1932–1940. DOI:10.1212/WNL.00000000000010420.

263. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers / T. Y. Kuznetcova, V. A. Korneva, E. N. Bryantseva, [et al.] // Vascular Health and Risk Management. – 2014. – № 10. – P. 247-251.

264. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure: Prompting consideration of alternative conceptual frameworks for the pathogenesis of salt sensitivity? // T.W. Kurtz, S.E. DiCarlo, M. Pravenec, [et al.] // Journal of Hypertension. – 2017. – Vol.35, №11. – P. 2214-2225. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001458.

265. The Association of Morning Surge and Night-Time Dipping Blood Pressure with Significant and Complex Coronary Artery Lesions / A. Mohammed, X. Lin, Y. Yangyang, [et al.] // High Blood Pressure Cardiovascular Prevue. – 2021. – Vol.28, №5. – P. 467-474. DOI:10.1007/s40292-021-00463-9.

266. The associations between G972R polymorphism of the IRS-1 gene, insulin resistance, salt sensitivity and non-dipper hypertension / J. Dziwura, A. Bińczak-Kuleta,

T. Miazgowski, [et al.] // Hypertensive Research. – 2011. – №10. – P. 1082-1086. DOI:10.1038/hr.2011.80.

267. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT) Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee / B. Williams, P.S. Lacy, S.M. Thom, [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol.113, №1. – P. 1213–1225.

268. The effects of Olmesartan/amlodipine administered in the Morning or At Night on nocturnal blood pressure reduction in Chinese patients with mild-moderate essential hypertension (OMAN Trial): study protocol for a prospective, multicenter, randomized, open-label clinical trial / M, Xu, X. Zhang, R. Ye, [et al.] // Trials. – 2023. – Vol.24, №1. – P. 1-9. DOI:10.1186/s13063-023-07726-x.

269. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan, [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol.383 (9921). – P. 999-1008. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.

270. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue, [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol.342, №3. – P. 145-153.

271. The INTERSALT Study and the complex relationship between salt intake and blood pressure / S.E. Kjeldsen, K. Narkiewicz, M. Burnier, [et al.] // Blood Pressure. – 2017, Vol.26, №2. – P. 65-66. doi: 10.1080/08037051.2016.1274957.

272. The pathogenic role of the kidney / A.C. Guyton, R.D. Manning, J.E. Hall, [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 1984. – №6. – P. 151-161. DOI:10.1097/00005344-198400061-00025.

273. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019) / U. Satoshi, A. Hisatomi, A. Shuji, [et al.] // Hypertension Research. – 2019. – №9, Vol.42. – P. 1235-1481.

274. The pivotal role of renal vasodysfunction in salt sensitivity and the initiation of salt-induced hypertension / T.W. Kurtz, S.E. DiCarlo, M. Pravenec, [et al.] // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2018. – Vol.27, №2. – P. 83-92.

275. Thomas, L. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance / L. Thomas, W.P. Abhayaratna // JACC Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol.10, №1. – P. 65-77. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.11.003.

276. Thoonkuzhy, C. New Insights on Chronotherapy in Hypertension: Is Timing Everything? / C. Thoonkuzhy, M. Rahman // Current Hypertension Reports. – 2020. – Vol.22, №4. – P. 22-32. DOI:10.1007/s11906-020-1032-x.

277. Titze, J. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension / J. Titze, F.C. Luft // Kidney International. – 2017. – Vol.91, №6. – P. 1324-1335. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.034.

278. Tolerability of bedtime diuretics: a prospective cohort analysis / S.R. Garrison, M. Kelmer, T. Korownyk, [et al.] // BMJ Open. – 2023. – Vol.13, №6. – P. 1-10. DOI:10.1136/bmjopen-2022-068188.

279. Trepiccione, F. The role of the kidney in salt-sensitive hypertension / F. Trepiccione, M. Zacchia, G. Capasso // Clinical and Experimental Nephrology. – 2012. – Vol.16, №1. – P. 68-72. DOI:10.1007/s10157-011-0489-y.

280. Tsioufis, C. Combination drug treatment in hypertension / C. Tsioufis, C. Thomopoulos // Pharmacological Research. – 2017. – Vol.125, №1. – P. 266-271.

281. Vasodysfunction that involves renal vasodysfunction, not abnormally increased renal retention of sodium, accounts for the initiation of salt-induced hypertension / R.C. Morris, O.Schmidlin, A. Sebastian [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol.133, №9. – P. 881–893.

282. Verhave, J.C. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects / J.C. Verhave, H.L. Hillege, J.G. Burgerhof // Journal of Internal Medicine. – 2004. – Vol.256, №4. – P. 324-330.

283. Wajngarten, M. Hypertension and Stroke: Update on Treatment / M. Wajngarten, G.S. Silva // European Cardiology Review. – 2019. – Vol.14, №2. – P.111–115. DOI:10.15420/ecr.2019.11.1.

284. Wake, A.D. The role of dietary salt and alcohol use reduction in the management of hypertension / A.D. Wake // Expert Revue of Cardiovascular Therapy. – 2021. – Vol.19, №1. – P. 27-40. DOI:10.1080/14779072.2021.1850266.

285. Weinberger, M.H. Salt sensitivity as a predictor of hypertension / M.H. Weinberger // *American Journal of Hypertension*. – 1991. – Vol.4, №11. – P.615-616. DOI:10.1093/ajh/4.11s.615s.

286. Weinberger, M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans / M.H. Weinberger // *Hypertension*. – 1996. – Vol.27. – P. 481-490.

287. Weinberger, M.H. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans / M.H. Weinberger, N.S. Fineberg, S.E. Fineberg // *Hypertension*. – 2001. – Vol.37 №2. – P. 429-432. DOI:10.1161/01.hyp.37.2.429.

288. Wijesurendra, R.S. Mechanisms of atrial fibrillation / R.S. Wijesurendra, B. Casadei // *Heart*. – 2019. – Vol.105, №24. – P.1860-1867. DOI:10.1136/heartjnl-2018-314267.

289. Williams, B. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT / B. Williams, M. O'Rourke // *Journal of Human Hypertension*. – 2001. – №1. – P. 69-73.

290. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review / P. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2004. – Vol.22, №1. – P. 11–19.

291. Wrona, M. New-onset diabetes mellitus, hypertension, dyslipidaemia as sequelae of COVID-19 infection-systematic review / M.Wrona, D. Skrypnik // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol.19, №20. – P. 1-10. DOI:10.3390/ijerph192013280.

292. Xanthine oxidase inhibitor, febuxostat ameliorates the high salt intake-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in Dahl salt-sensitive rats / A. Takahashi, A. Sakuyama, T. Nakamura, [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol.32, №1. – P. 26-33. DOI:10.1093/ajh/hpy143.

293. Yamamoto, M. Teneligliptin prevents cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis, and development of hypertensive heart failure in Dahl salt-sensitive rats / M. Yamamoto, T. Ishizu, Y. Seo // *Journal of Cardiac Failure*. – 2018. – Vol.24, №1. – P. 53-60. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.09.001.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1.	Критерии включения и невключения в исследование.....	32
Таблица 1.	Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с АГ на момент распределения в группы в зависимости от солечувствительности.....	34
Рисунок 2.	Дизайн исследования.....	35
Рисунок 3.	Дизайн исследования (продолжение).....	36
Таблица 2.	Нормы показателей ЦАД и сосудистой жесткости в зависимости от возраста и пола.....	40
Таблица 3.	Параметры периферического АД по данным суточного мониторирования у пациентов с АГ и различной солечувствительностью до проведения водно-солевой нагрузки.....	44
Таблица 4.	Параметры периферического АД по данным суточного мониторирования у пациентов с АГ и различной солечувствительностью после водно-солевой нагрузки.....	45
Рисунок 4.	Типы суточных профилей АД у СЧ и СР пациентов с АГ до лечения.....	46
Таблица 5.	Параметры ЦАД по данным суточного мониторирования у пациентов с АГ и различной солечувствительностью до проведения водно-солевой нагрузки.....	48
Таблица 6.	Параметры ЦАД по данным суточного мониторирования у пациентов с АГ и различной солечувствительностью после водно-солевой нагрузки.....	49
Таблица 7.	Параметры сосудистой жесткости у пациентов с АГ и различной солечувствительностью.....	50

Таблица 8.	Основные эхокардиографические показатели у пациентов с АГ и различной солечувствительностью.....	51
Рисунок 5.	Частота ремоделирования ЛЖ (КГЛЖ, ЭГЛЖ, КРЛЖ) у СЧ и СР пациентов с АГ до лечения.....	52
Рисунок 6.	Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у СЧ и СР пациентов с АГ до лечения.....	53
Рисунок 7.	Скорость клубочковой фильтрации у СЧ и СР пациентов с АГ до лечения.....	54
Таблица 9.	Параметры периферического АД по данным суточного мониторирования у СЧн и СРн пациентов с АГ до проведения водно-солевой нагрузки.....	56
Таблица 10.	Параметры периферического АД по данным суточного мониторирования у СЧн и СРн пациентов с АГ после проведения водно-солевой нагрузки.....	57
Рисунок 8.	Типы суточных профилей АД у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения.....	58
Таблица 11.	Параметры ЦАД по данным суточного мониторирования у СЧн и СРн пациентов с АГ до проведения водно-солевой нагрузки.....	59
Таблица 12.	Параметры ЦАД по данным суточного мониторирования у СЧн и СРн пациентов с АГ после проведения водно-солевой нагрузки.....	61
Таблица 13.	Параметры сосудистой жесткости у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения.....	62
Таблица 14.	Основные эхокардиографические показатели у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения.....	62
Рисунок 9.	Частота ремоделирования ЛЖ (КГЛЖ, ЭГЛЖ, КРЛЖ) у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения.....	63

Рисунок 10.	Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения.....	64
Рисунок 11.	Сравнение скорости клубочковой фильтрации у СЧ и СР, СЧн и СРн пациентов с АГ до лечения.....	65
Рисунок 12.	Основные клинические признаки СЧ пациентов с АГ.....	66
Рисунок 13.	Основные клинические признаки СР пациентов с АГ.....	66
Таблица 15.	Динамика показателей периферического АД у пациентов 1 А и 2 А групп через 24 недели лечения.....	69
Рисунок 14.	Типы суточных профилей АД у пациентов 1 А группы до и через 24 недели лечения.....	71
Рисунок 15.	Типы суточных профилей АД у пациентов 2 А группы до и через 24 недели лечения.....	72
Таблица 16.	Динамика показателей ЦАД у пациентов 1 А и 2 А групп через 24 недели лечения.....	73
Таблица 17.	Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов 1 А и 2 А групп через 24 недели лечения.....	75
Таблица 18.	Динамика показателей периферического АД у пациентов 1 Б и 2 Б групп через 24 недели лечения.....	77
Рисунок 16.	Типы суточных профилей АД у пациентов 1 Б группы до и через 24 недели лечения.....	79
Рисунок 17.	Типы суточных профилей АД у пациентов 2 Б группы до и через 24 недели лечения.....	80
Таблица 19.	Динамика показателей ЦАД у пациентов 1 Б и 2 Б групп через 24 недели лечения.....	80
Таблица 20.	Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов 1 Б и 2 Б групп через 24 недели лечения.....	82
Таблица 21.	Динамика показателей периферического АД у пациентов 1 В и 2 В групп через 24 недели лечения.....	84

Рисунок 18.	Типы суточных профилей АД у пациентов 1 В группы до и через 24 недели лечения.....	86
Рисунок 19.	Типы суточных профилей АД у пациентов 2 В группы до и через 24 недели лечения.....	87
Таблица 22.	Динамика показателей ЦАД у пациентов 1 В и 2 В групп через 24 недели лечения.....	87
Таблица 23.	Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов 1 В и 2 В групп через 24 недели лечения.....	89
Рисунок 20.	Частота достижения целевых показателей АД среди СЧ пациентов с АГ через 4 недели лечения.....	91
Рисунок 21.	Частота достижения целевых показателей АД среди СР пациентов с АГ через 4 недели лечения.....	91
Рисунок 22.	Частота достижения целевых показателей АД среди СЧ пациентов с АГ через 8 недель лечения.....	92
Рисунок 23.	Частота достижения целевых показателей АД среди СР пациентов с АГ через 8 недель лечения.....	93
Таблица 24.	Средние дозы используемых антигипертензивных препаратов.....	94
Таблица 25.	Динамика показателей периферического АД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	95
Рисунок 24.	Типы суточных профилей АД у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	96
Таблица 26.	Динамика показателей периферического АД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	97
Рисунок 25.	Типы суточных профилей АД у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	98

Таблица 27.	Динамика показателей ЦАД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	100
Таблица 28.	Динамика показателей ЦАД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	101
Таблица 29.	Динамика показателей сосудистой жесткости ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	102
Таблица 30.	Динамика показателей сосудистой жесткости ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	103
Таблица 31.	Динамика основных показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов 1 А и 2 А групп через 24 недели лечения.....	105
Рисунок 26.	Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 1 А группе до и через 24 недели лечения.....	106
Рисунок 27.	Геометрия миокарда ЛЖ в 1 А группе до и через 24 недели лечения.....	107
Рисунок 28.	Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 2 А группе до и через 24 недели лечения.....	108
Рисунок 29.	Геометрия миокарда ЛЖ в 2 А группе до и через 24 недели лечения.....	109
Таблица 32.	Динамика основных показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов 1 Б и 2 Б групп через 24 недели лечения.....	110
Рисунок 30.	Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 1 Б группе до и через 24 недели лечения.....	111

Рисунок 31.	Геометрия миокарда ЛЖ в 1 Б группе до и через 24 недели лечения.....	112
Рисунок 32.	Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 2 Б группе до и через 24 недели лечения.....	113
Рисунок 33.	Геометрия миокарда ЛЖ в 2 Б группе до и через 24 недели лечения.....	113
Таблица 33.	Динамика основных показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов 1 В и 2 В групп через 24 недели лечения.....	115
Рисунок 34.	Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 1 В группе до и через 24 недели лечения.....	116
Рисунок 35.	Геометрия миокарда ЛЖ в 1 В группе до и через 24 недели лечения.....	116
Рисунок 36.	Частота ремоделирования миокарда ЛЖ в 2 В группе до и через 24 недели лечения.....	117
Рисунок 37.	Геометрия миокарда ЛЖ в 2 В группе до и через 24 недели лечения.....	118
Таблица 34.	Динамика основных показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	119
Рисунок 38.	Геометрия миокарда ЛЖ у СЧ пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	120
Таблица 35.	Динамика основных показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	121
Рисунок 39.	Геометрия миокарда ЛЖ у СР пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	122

Таблица 36. Динамика скорости клубочковой фильтрации у СЧ и СР пациентов с АГ через 24 недели лечения.....	123
---	-----

Приложение А.

Акты об использовании предложения



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ г. Сочи

«Городская больница №4» МЗ КК

Шукьянченко И.В.

2020 г.

АКТ

об использовании предложения

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: оптимизация режима дозирования комбинированной антигипертензивной терапии в течение суток у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией.

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, в рамках которой разработано предложение: «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинский наук, профессор Скибицкий Виталий Викентьевич

ИСПОЛНИТЕЛИ:

аспирант кафедры госпитальной терапии Васильев Владимир Юрьевич

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с мая 2020 г.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией использование двух режимов дозирования комбинированной фармакотерапии (первый - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента утром и дигидропиридиновый антагонист кальция вечером, второй - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента вечером и дигидропиридиновый антагонист кальция утром) обеспечивают у большинства пациентов снижение периферического и центрального аортального давления, достижения целевых показателей артериального давления, обладают органопротективным эффектом, что позволяет рекомендовать оба варианта терапии у данной категории больных для уменьшения частоты и сроков госпитализации, а также потенциального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, улучшения прогноза и приверженности к лечению.

Зав. кардиологическим
Отделением №2,
кандидат медицинских наук

А.С. Калужная

Авторы предложения:

В.Ю. Васильев

« 18 » _____ мая _____ 2020 г.



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ г. Сочи

«Городская больница №4» МЗ КК

Лукьянченко И.В.

« 20 » августа 2020 г.

АКТ

об использовании предложения



НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: оптимизация режима дозирования комбинированной антигипертензивной терапии в течение суток у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией.

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, в рамках которой разработано предложение: «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинский наук, профессор Скибицкий Виталий Викентьевич

ИСПОЛНИТЕЛИ:

аспирант кафедры госпитальной терапии Васильев Владимир Юрьевич

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с августа 2020 г.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией использование двух режимов дозирования комбинированной фармакотерапии (первый - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента утром и дигидропиридиновый антагонист кальция вечером, второй - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента вечером и дигидропиридиновый антагонист кальция утром) обеспечивают у большинства пациентов снижение периферического и центрального аортального давления, достижения целевых показателей артериального давления, обладают органопротективным эффектом, что позволяет рекомендовать оба варианта терапии у данной категории больных для уменьшения частоты и сроков госпитализации, а также потенциального снижения риска кардиоваскулярных осложнений, улучшения прогноза и приверженности к лечению.

Зав. кардиологическим
Отделением №1,
кандидат медицинских наук

И.О. Смагин

Авторы предложения:

В.Ю. Васильев

« 20 » августа 2020 г.



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ г. Сочи

«Городская больница №4» МЗ КК

Лукьянченко И.В.

января 2021 г.

АКТ

об использовании предложения

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: оптимизация режима дозирования комбинированной антигипертензивной терапии в течение суток у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией.

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, в рамках которой разработано предложение: «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинский наук, профессор Скибицкий Виталий Викентьевич

ИСПОЛНИТЕЛИ:

аспирант кафедры госпитальной терапии Васильев Владимир Юрьевич

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: с января 2021 г.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией использование двух режимов дозирования комбинированной фармакотерапии (первый - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента утром и дигидропиридиновый антагонист кальция вечером, второй - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента вечером и дигидропиридиновый антагонист кальция утром) обеспечивают у большинства пациентов снижение периферического и центрального аортального давления, достижения целевых показателей артериального давления, обладают органопротективным эффектом, что позволяет рекомендовать оба варианта терапии у данной категории больных для уменьшения частоты и сроков госпитализации, а также потенциального снижения риска кардиоваскулярных осложнений, улучшения прогноза и приверженности к лечению.

Зав. поликлиническим
отделением

Д.Р. Кадиева

Авторы предложения:

В.Ю. Васильев

« 20 » января 2021 г.