

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией

В.В.Скибицкий, Е.С.Гаркуша, А.В.Фендрикова[✉]

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Цель работы – оценить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии, включающей прямой ингибитор ренина, у солечувствительных и солерезистентных пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ).

Материалы и методы. В исследование включены 192 пациента с РАГ, которые после оценки солечувствительности были рандомизированы на группы: 1-я группа – солечувствительные больные, получавшие ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), дигидропиридиновый антагонист кальция (АК), тиазидный диуретик (ТД) и прямой ингибитор ренина алискирен (подгруппа 1А) или β-адреноблокатор – β-АБ (подгруппа 1Б); 2-я группа – солерезистентные пациенты, получавшие ИАПФ, дигидропиридиновый АК, ТД и алискирен (подгруппа 2А) или β-АБ (подгруппа 2Б). При недостижении целевого уровня артериального давления (АД) через 6 нед от начала наблюдения пациентам назначалась 5-компонентная терапия: ИАПФ, АК, ТД, β-АБ и алискирен. Исходно и через 48 нед лечения всем больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД).

Результаты. В группе солечувствительных пациентов терапия, включавшая алискирен, способствовала достижению целевого уровня АД у 43,3%, а при назначении β-АБ – у 54,3% больных. В обеих подгруппах отмечалось достоверное улучшение большинства параметров СМАД, более выраженное при использовании β-АБ. Нормализация суточного профиля АД регистрировалась достоверно чаще ($p < 0,05$) при использовании β-АБ, чем на фоне терапии алискиреном. У солерезистентных больных целевой уровень АД при использовании алискирена регистрировался в 70,4% случаев, при назначении β-АБ – у 50% пациентов. Применение алискирена у данной категории больных обеспечивало достоверно более значимое улучшение основных показателей СМАД и более частую нормализацию суточного профиля АД, чем на фоне терапии β-АБ. Пятикомпонентная терапия оказалась более эффективной у солерезистентных пациентов как по частоте достижения целевого уровня АД, так и по динамике основных показателей СМАД.

Заключение. У солечувствительных пациентов комбинация, включавшая β-АБ в составе 4-компонентной терапии, обеспечивала значимый совокупный антигипертензивный эффект. У солерезистентных больных более эффективным оказалось использование алискирена в сравнении с β-АБ. Применение 5-компонентной терапии имело определенные преимущества у солерезистентных больных.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертония, солечувствительность, солерезистентность, прямой ингибитор ренина.

✉alexandra2310@rambler.ru

Для цитирования: Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 30–37.

Effectiveness of combined antihypertensive treatment depending on the phenomenon of salt sensitivity in patients with refractory arterial hypertension

V.V.Skibitskiy, E.S.Garkusha, A.V.Fendrikova[✉]

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

Purpose of study – evaluate the effectiveness of combined antihypertensive treatment that includes direct renin inhibitor in salt-sensitive and salt-resistant patients with refractory hypertension (RHT).

Methods and materials. The study included 192 patients with RHT. Based on the results of the V.I.Kharchenko test and a variation of combined antihypertensive therapy, all patients were randomized into groups: group 1 – salt-sensitive patients treated with an ACE inhibitor (ACEI), dihydropyridine calcium antagonist (CA), thiazide diuretic (TD) and direct renin inhibitor aliskiren (subgroup 1A) or β-blocker – BB (subgroup 1B); group 2 – salt-resistant patients treated with ACE inhibitors, dihydropyridine CA, TD and aliskiren (subgroup 2A) or BB (subgroup 2B). In the absence of achieving target BP after 6 weeks from the start of observation, patients started receiving five-component treatment: ACE inhibitor, CA, TD, BB and aliskiren. Initially and after 48 weeks of observation, all patients underwent ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Results. In the group of salt-sensitive patients treatment including aliskiren contributed to achievement of target values of BP in 43.3%, and with prescription of BB – in 54.3% of patients. In both groups there was a significant improvement in most of the parameters of ABPM, more pronounced when using BB. Normalization of circadian BP profile was registered significantly more often ($p < 0.05$) when using the BB than aliskiren treatment. In patients with salt resistance target BP level when using treatment that included aliskiren was recorded in 70.4% of cases, with prescription of BB – in 50% of patients. The use of aliskiren in these patients provided significantly greater improvement in the main indicators of ABPM and more frequent normalization of circadian BP profile than the therapy that included BB. Five-component treatment including aliskiren proved to be more effective in salt-resistant patients in both, frequency of reaching target BP and the dynamics of the main indicators of ABPM.

Conclusion. In salt-sensitive patients the combination including BB as part of four-component treatment provided significant cumulative antihypertensive effect. In patients with salt resistance more effective was the use of aliskiren in comparison with the BB. The use of five-component treatment had certain advantages in salt-resistant patients.

Keywords: refractory hypertension, salt sensitivity, salt resistance, direct renin inhibitor.

✉alexandra2310@rambler.ru

For citation: Skibitskiy V.V., Garkusha E.S., Fendrikova A.V. Effectiveness of combined antihypertensive treatment depending on the phenomenon of salt sensitivity in patients with refractory arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 30–37.

Согласно современным рекомендациям под рефрактерной (резистентной) артериальной гипертонией (РАГ) понимается ситуация, когда адекватное изменение образа жизни в сочетании с применением 3 и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, в дозах, близких к максимальным, не позволяет обеспечить целевой уровень (ЦУ) артериального давления (АД) < 140/90 мм рт. ст.

[1–4]. Истинная распространенность РАГ неизвестна, однако результаты ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют, что у 20–30% общей популяции пациентов с артериальной гипертонией (АГ) для контроля АД требуется более трех антигипертензивных средств [2, 5].

Хорошо известно, что рефрактерность АГ сопряжена с целым комплексом факторов риска: генетической пред-

расположенностью, наличием сахарного диабета, хронической болезни почек, а также избыточным потреблением поваренной соли [6–8]. Последнему обстоятельству в настоящее время уделяется достаточно много внимания, так как избыток соли в потребляемой пище ассоциирован не только с повышением АД, но и с увеличением риска кардиоваскулярных событий [9, 10]. Вместе с тем с учетом ответной реакции на потребление соли можно выделить две категории пациентов с АГ: солечувствительные и солерезистентные (солечувствительные). Предполагается, что эти категории больных по-разному реагируют на разные классы антигипертензивных препаратов, что обусловлено различиями в функционировании симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [11, 12].

Так, предполагают, что для лечения АГ у солерезистентных пациентов предпочтительной может являться комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатора кальциевых каналов, а у солечувствительных – диуретика и блокатора кальциевых каналов [13–16]. Вместе с тем специально спланированных исследований по определению наиболее эффективной комбинации антигипертензивных препаратов с учетом солечувствительности, в том числе у больных РАГ, не проводилось.

В последние годы активно исследуется возможность применения в разных клинических ситуациях представителя нового класса препаратов – прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена. В то же время эффективность алискирена в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с РАГ в зависимости от наличия или отсутствия солечувствительности не изучалась.

В этой связи **целью** настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ПИР, у солечувствительных и солерезистентных пациентов с РАГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 192 пациента с РАГ, медиана возраста которых составила 64 (59–67) года.

Критерии включения:

- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на фоне приема 3 антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, включая диуретик (Всероссийское научное общество кардиологов/Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, 2010) [1];
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Не включались больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: контролируемая АГ; псевдорезистентная гипертония; вторичная АГ; сахарный диабет; стенокардия напряжения II–IV функционального класса, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация); тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе – непереносимость ИАПФ, антагонистов кальция (АК), β -адреноблокаторов (β -АБ), диуретиков.

Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, рентгенография и др.).

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 48 нед терапии проводились общеклиническое и антропометрическое исследование, электрокардиография, а также суточное мониторирование АД – СМАД (аппаратный комплекс СМАД МнСДП-2, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интерва-

лами измерений 30 мин в дневные и 60 мин в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД, индекс времени (ИВ) АГ, скорость утреннего подъема (СУП) АД, суточный индекс. С учетом величины суточного индекса выделялись 4 типа суточного профиля АД (СПАД): dipper, non-dipper, over-dipper и nigh-peak [17, 18]. Кроме того, при включении в исследование после проведения СМАД у пациентов определяли наличие солечувствительности на основании пробы В.И.Харченко: утром натощак после 7-дневного периода низкосолевой диеты (содержание поваренной соли до 2 г и ограничение жидкости до 1,5 л/сут) проводилась однократная пероральная солевая нагрузка из расчета 0,22 г/кг хлорида натрия, разведенного в 150 мл дистиллированной воды (в день проведения солевой нагрузки – свободный водный режим) [19]. На фоне нагрузки повторно проводили СМАД, и в случае повышения среднесуточных значений САД и/или ДАД на 5 мм рт. ст. и выше пациенты расценивались как солечувствительные [20].

Таким образом, на основании пробы все больные были распределены на 2 основные группы в зависимости от наличия или отсутствия солечувствительности:

- 1-я группа (n=102) – солечувствительные пациенты;
- 2-я группа (n=90) – солерезистентные пациенты.

После оценки солечувствительности больные были рандомизированы методом конвертов на подгруппы А и Б в зависимости от использования одного из двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии:

- подгруппы 1А и 2А – пациенты, которым к полнородовой комбинации ИАПФ эналаприла (Ренитек 20 мг/сут, MSD, Швейцария), дигидропиридинового АК амлодипина (Нормодипин 10 мг/сут, «Гедеон Рихтер», Венгрия) и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (Гипотиазид 12,5 мг/сут, «Гедеон Рихтер», Венгрия) был добавлен ПИР алискирен 150 мг/сут (Расилез, «Новартис», Швейцария);
- подгруппы 1Б и 2Б – больные, которым к полнородовой комбинации эналаприла (Ренитек 20 мг/сут, MSD, Швейцария), амлодипина (Нормодипин 10 мг/сут, «Гедеон Рихтер», Венгрия) и гидрохлоротиазида (Гипотиазид 12,5 мг/сут, «Гедеон Рихтер», Венгрия) был добавлен β -АБ метопролола сукцинат 50 мг/сут (Беталок ЗОК, «АстраЗенека», Швеция).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Через 3 нед при недостаточной эффективности терапии в подгруппах 1А и 2А дозу алискирена увеличили до 300 мг/сут, а в подгруппах 1Б и 2Б увеличили дозу β -АБ до 100 мг/сут.

При отсутствии достижения ЦУ АД через 6 нед от начала наблюдения пациентам подгрупп 1А и 2А к терапии был добавлен 5-й препарат – β -АБ метопролола сукцинат 50–100 мг/сут (Беталок ЗОК, «АстраЗенека», Швеция), а пациентам подгрупп 1Б и 2Б – алискирен 150–300 мг/сут (Расилез, «Новартис», Швейцария).

Еще через 6 нед вновь оценивалась эффективность терапии, при недостижении ЦУ АД проводилась замена ПИР на торасемид и эти пациенты исключались из исследования.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна–Уитни (для двух независимых групп), метода Краскела–Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп); по качественным показателям – с помощью построения таблиц сопряженности и их анализа с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

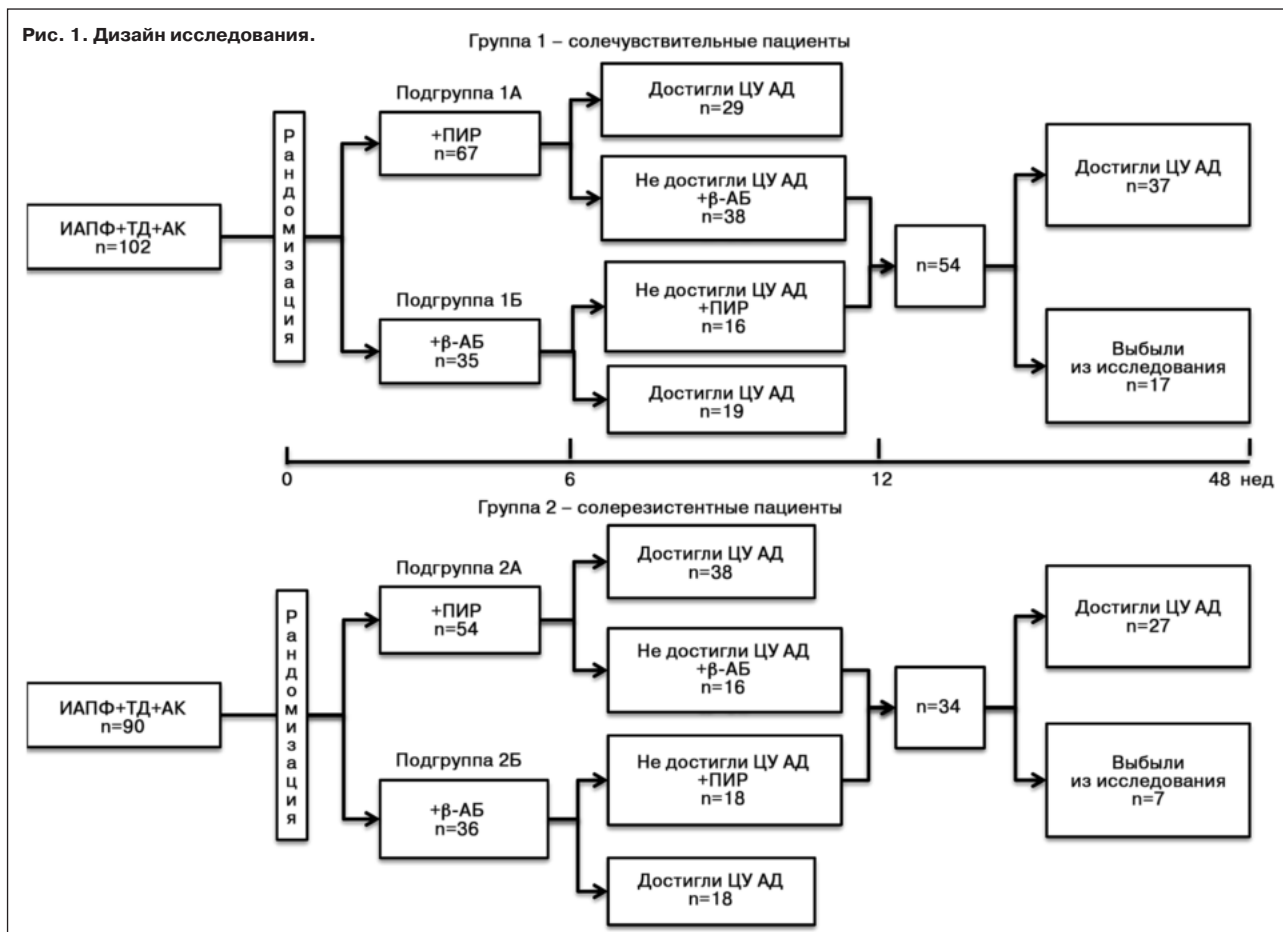


Таблица 1. Клиническая характеристика больных РАГ, включенных в исследование

Показатель	Группа 1, солечувствительные пациенты (n=102)	Группа 2, солерезистентные пациенты (n=90)
Возраст, лет	64 (61–67)	63 (59–67)
Длительность АГ, годы	11 (8–14)	12 (7,5–14)
Число мужчин, n (%)	40 (39,2)	42 (46,7)
Число женщин, n (%)	62 (60,8)	48 (53,3)
Офисное САД, мм рт. ст.	166 (160–172)	162 (160–168)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	99 (97–105)	98 (96–102)
ЧСС, уд/мин	86 (83–89)	82 (80–88)
ИМТ, кг/м ²	33,1 (32,4–36,1)	32,7 (31,9–35,6)

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела.

Результаты

Основные анамнестические, антропометрические и клинические параметры пациентов с РАГ представлены в табл. 1, из которой следует, что до начала исследования группы между собой статистически значимо не различались.

Антигипертензивная эффективность 4-компонентной терапии у солечувствительных пациентов

В подгруппе 1А добавление к терапии алискирена способствовало достижению целевых значений АД через 6 нед у 29 (43,3%) человек. В подгруппе 1Б 6 нед применения 4-компонентной терапии, включавшей β-АБ, обеспечивало снижение АД до ЦУ у 19 (54,3%) больных. Согласно дизайну исследования пациентам, не достигшим ЦУ АД, назначалась 5-компонентная терапия с добавлением β-АБ в подгруппе 1А или ПИР в подгруппе 1Б.

Через 48 нед наблюдения у солечувствительных пациентов, достигших ЦУ АД, как в подгруппе 1А, так и в под-

группе 1Б отмечались достоверные позитивные изменения всех основных показателей СПАД (табл. 2).

В то же время сравнительный анализ динамики этих показателей выявил, что у больных подгруппы 1Б отмечалось достоверно более выраженное снижение среднесуточного и дневного ДАД (ДАД_{дн}), ИВ САД и ДАД, вариабельности САД, а также СУП САД и ДАД (см. табл. 2).

На фоне комбинированной 4-компонентной антигипертензивной терапии в обеих группах имело место достоверное увеличение числа пациентов с нормальным СПАД dipper (рис. 2).

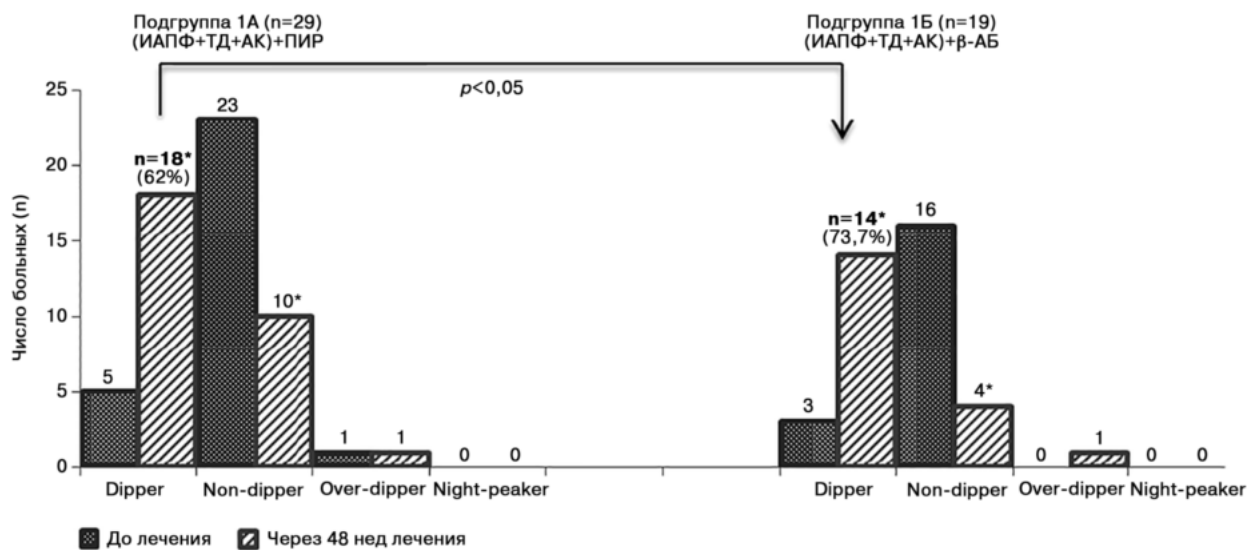
Так, исходно в подгруппе 1А профиль dipper определялся у 5 больных, через 48 нед терапии – у 18 (62%); $p < 0,05$. На фоне терапии отмечалась нормализация СПАД у 12 больных с профилем non-dipper, 1 – с профилем over-dipper, а у 1 пациента профиль non-dipper трансформировался в over-dipper.

В подгруппе 1Б до лечения профиль dipper регистрировался у 3 больных, через 48 нед – у 14 (73,7%); $p < 0,05$, за

Таблица 2. Изменение основных показателей СМАД в группах солечувствительных пациентов, достигших ЦУ АД, на фоне 4-компонентной антигипертензивной терапии

Вид терапии	Подгруппа 1А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР (n=29)			Подгруппа 1Б (ИАПФ+ТД+АК)+β-АБ (n=19)			p _{ΔА-Б}
Показатели СМАД	до начала лечения	через 48 нед	Δ _А , %	до начала лечения	через 48 нед	Δ _Б , %	
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	164 (160–168)	132 (130–134)	-19,2*	164 (160–168)	128 (127–131)	-20,3*	н/д
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	94 (93–97)	84 (83–85)	-10,6*	94 (93–96)	80,5 (78–82)	-14,6*	0,001
САД _{дн} , мм рт. ст.	168 (164–174)	134,5 (133–135)	-21,8*	168 (166–174)	136 (135–137)	-19,3*	н/д
ДАД _{дн} , мм рт. ст.	98 (96–100)	86 (85–87)	-10,8*	98 (96–100)	83 (81–85)	-14,6*	0,001
САД _н , мм рт. ст.	148 (141–149)	126,5 (122–129)	-15,4*	148 (141–155)	122 (122–123)	-16,7*	н/д
ДАД _н , мм рт. ст.	92 (86–94)	74 (70–79)	-17,2*	92 (86–93)	75 (74–76)	-17,4*	н/д
ИВ САД, %	53 (52–56)	32 (24–36)	-41,6*	54 (52–56)	20 (19–21)	-62,5*	0,001
ИВ ДАД, %	35 (34–37)	23 (21–25)	-32,9*	36 (35–37)	18 (17–19)	-48,7*	0,025
Вариабельность САД, мм рт. ст.	28 (27–29)	15 (14–16)	-45,1*	28 (27–30)	13 (12–14)	-53,6*	0,001
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	23 (22–25)	11 (10–13)	-51,1*	24 (22–25)	12 (11–12)	-50,1*	н/д
СУП САД, мм рт. ст.	31 (29–32)	28 (24–30)	-10,0*	32 (30–32)	16 (15–17)	-50,3*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 (22–25)	23 (20–26)	-4,1*	24 (23–25)	13 (12–14)	-46,2*	0,001

Примечание. Δ_А – разница между показателями до и через 48 нед лечения в подгруппе 1А, Δ_Б – разница между показателями до и через 48 нед лечения в подгруппе 1Б; p_{ΔА-Б} – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 48 нед применения 4-компонентной терапии в подгруппах 1А и 1Б, н/д – недостоверно. *Здесь и далее в табл. 3, 4 p<0,05 – достоверность различий между показателями до и через 48 нед лечения.

Рис. 2. Число солечувствительных пациентов, достигших ЦУ АД, с разными типами СПАД до и через 48 нед лечения.

*Здесь и далее на рис. 3, 4 p<0,05 – достоверность различий регистрации профилей dipper и non-dipper до и через 48 нед терапии.

счет нормализации профиля у 11 пациентов с исходным типом СПАД non-dipper (см. рис. 2).

Важно, что у солечувствительных пациентов в подгруппе 1Б (у 73,7%) нормализация СПАД регистрировалась достоверно чаще (p<0,05), чем в подгруппе 1А (у 62%).

Таким образом, у солечувствительных пациентов более выраженный антигипертензивный эффект регистрировался при использовании комбинации, включавшей β-АБ. Несмотря на то, что оба варианта антигипертензивной терапии обеспечивали статистически значимое увеличение частоты регистрации нормального СПАД, на фоне применения β-АБ профиль dipper регистрировался достоверно чаще, чем при назначении ПИР.

Антигипертензивная эффективность 4-компонентной терапии у солерезистентных пациентов

Через 6 нед применения у солерезистентных больных 4-компонентной антигипертензивной терапии, включав-

шей ПИР (подгруппа 2А), у 38 (70,4%) из 54 пациентов был зафиксирован ЦУ АД. Использование комбинированной терапии, включавшей β-АБ (подгруппа 2Б), привело к достижению ЦУ АД у 18 (50%) из 36 больных. Пациенты, не достигшие целевых значений АД, переводились на 5-компонентную терапию.

Через 48 нед лечения в 2 группах больных, достигших ЦУ АД, наблюдались достоверное снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД, уменьшение показателей «нагрузки давлением» в течение суток, а также статистически значимое уменьшение СУП АД (табл. 3).

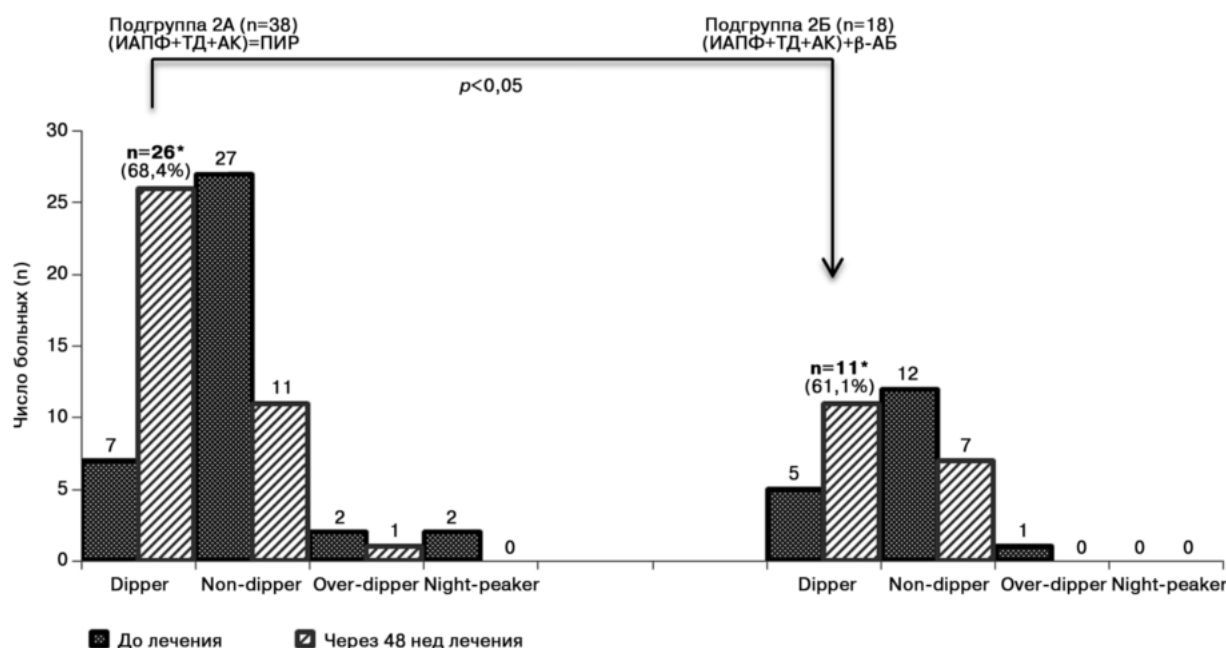
При сопоставлении степени уменьшения основных показателей СМАД на фоне использования двух вариантов антигипертензивной терапии оказалось, что в группе ПИР имело место достоверно более выраженное снижение среднесуточного и дневного САД (САД_{дн}), ночного ДАД (ДАД_н), ИВ САД и ДАД, вариабельности САД и ДАД, СУП САД и ДАД.

Таблица 3. Изменение основных показателей СМАД в группах солерезистентных пациентов, достигших ЦУ АД, на фоне 4-компонентной антигипертензивной терапии

Вид терапии	Подгруппа 2А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР (n=38)			Подгруппа 2Б (ИАПФ+ТД+АК)+β-АБ (n=18)			p _{ΔА-Б}
Показатели СМАД	до начала лечения	через 48 нед	Δ _А , %	до начала лечения	через 48 нед	Δ _Б , %	
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	167 (164–168)	128 (127–130)	-20,99*	164 (162–168)	132 (131–134)	-19,4*	0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	95 (94–97)	83 (82–84)	-12,5*	94 (94–96)	81,5 (80–82,5)	-12,7*	н/д
САД _{дн} , мм рт. ст.	172 (168–177)	134 (133–137)	-20,5*	172 (168–177)	135,5 (135–138)	-20,6*	н/д
ДАД _{дн} , мм рт. ст.	98 (96–100)	86 (85–86)	-13,1*	98 (96–100)	83,5 (82–85)	-12,4*	н/д
САД _н , мм рт. ст.	148 (145–155)	121 (119–123)	-21,6*	145 (141–149)	127,5 (123–129,5)	-12,1*	0,001
ДАД _н , мм рт. ст.	92 (86–94)	72 (68–73)	-20,4*	92 (86–93)	76,5 (71,5–79,5)	-15,1*	0,005
ИВ САД, %	53 (52–56)	19 (19–21)	-64,1*	52,5 (52–54)	24,5 (22,5–30,5)	-52,8*	0,001
ИВ ДАД, %	36 (34–37)	17 (16–19)	-51,3*	35 (34–37)	22,5 (20,5–25,5)	-35,3*	0,001
Вариабельность САД, мм рт. ст.	28 (27–29)	13 (12–13)	-53,5*	28 (27–29)	14,5 (14–15)	-46,1*	0,025
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	23 (22–25)	11 (10–11)	-54,5*	23 (22–24)	11,5 (9,5–12)	-48,9*	0,001
СУП САД, мм рт. ст.	31 (29–32)	17 (15–17)	-44,4*	31 (30–32)	25 (21–26)	-18,8*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 (23–25)	13 (12–15)	-45,4*	24 (22–25)	20 (19–21,5)	-11,1*	0,001

Примечание. Δ_А – разница между показателями до и через 48 нед лечения в подгруппе 2А; Δ_Б – разница между показателями до и через 48 нед лечения в подгруппе 2Б; p_{ΔА-Б} – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 48 нед применения 4-компонентной терапии в подгруппах 2А и 2Б.

Рис. 3. Число солерезистентных пациентов, достигших ЦУ АД, с разными типами СПАД до и через 48 нед лечения.



Кроме того, позитивные изменения параметров суточного мониторингирования сопровождалось изменением структуры регистрируемых типов СПАД (рис. 3). В подгруппе 2А до начала терапии профиль dipper регистрировался у 7 (18,4%) больных, non-dipper – у 27 (71%), over-dipper – у 2 (5,3%) и night-peaker – у 2 (5,3%). Через 48 нед число пациентов с нормальным СПАД увеличилось до 26 (68,4%); $p < 0,05$. При этом на фоне терапии произошла нормализация профиля у 16 больных с исходным типом non-dipper, у 2 – night-peaker и у 1 – over-dipper.

Исходно в подгруппе 2Б тип dipper регистрировался у 5 (27,8%) больных, через 48 нед – у 11 (61,1%), $p < 0,05$, за счет нормализации профиля у 5 пациентов с вариантом СПАД non-dipper и у 1 – over-dipper (см. рис. 3).

Следовательно, оптимизация СПАД на фоне терапии имела место у большинства пациентов обеих групп. Вместе с тем в подгруппе пациентов 2А, получавших терапию

с добавлением ПИР, число больных с профилем dipper через 48 нед было достоверно большим, чем в подгруппе 2Б, где использовался β-АБ ($p < 0,05$).

Таким образом, у солерезистентных пациентов с РАГ 4-компонентная терапия, включавшая алискирен, обеспечивала более значимый антигипертензивный эффект (достижение ЦУ АД, улучшение показателей СМАД) по сравнению с применением комбинации, включавшей β-АБ.

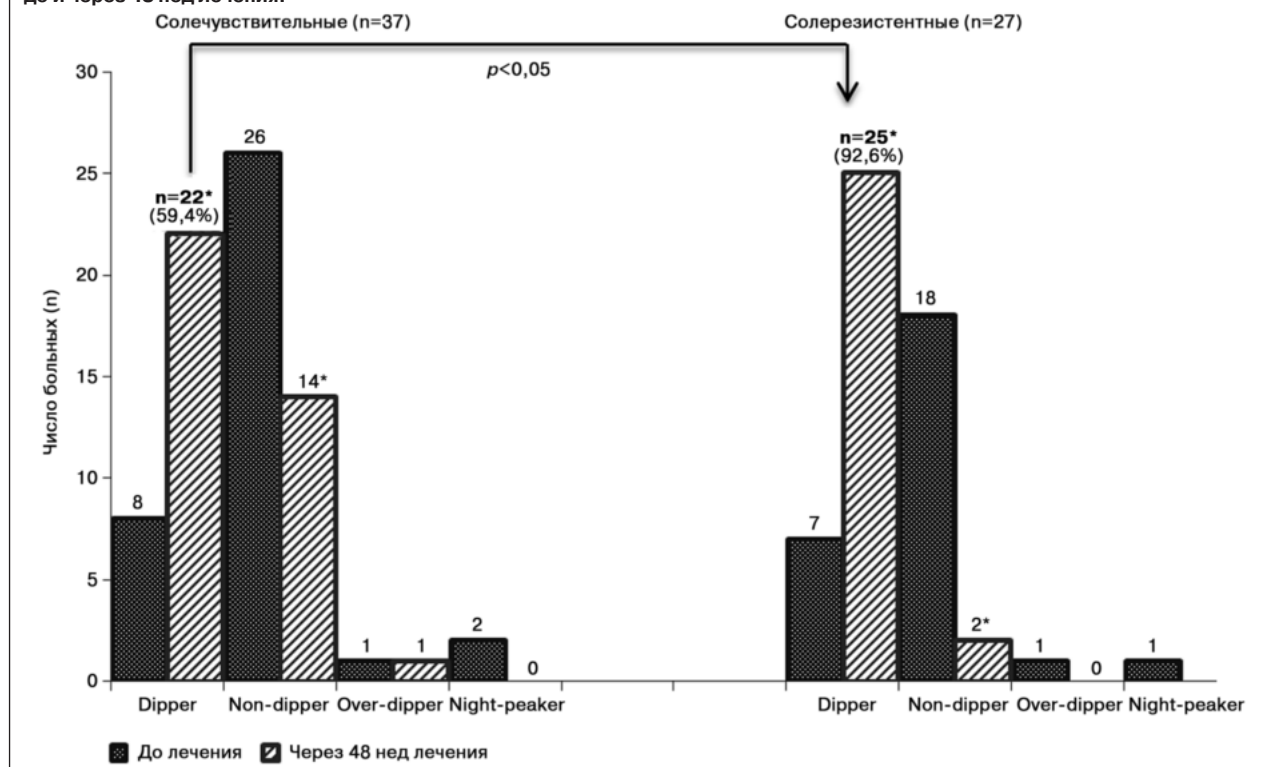
Антигипертензивная эффективность 5-компонентной терапии, включавшей ПИР, в зависимости от наличия солечувствительности

Проведение 5-компонентной терапии достоверно чаще потребовалось солечувствительным, чем солерезистентным пациентам: соответственно 54 (52,9%) и 34 (37,8%) больным ($p < 0,05$).

Таблица 4. Изменение основных показателей СМАД у больных, достигших ЦУ АД, на фоне 5-компонентной антигипертензивной терапии в зависимости от наличия солечувствительности

Показатели СМАД	Группа 1, солечувствительные пациенты (n=37)			Группа 2, солерезистентные пациенты (n=27)			p_{Δ_1-2}
	до начала лечения	через 48 нед	Δ_1 , %	до начала лечения	через 48 нед	Δ_2 , %	
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	164 (160–167)	130 (126–132)	-20,3*	162 (158–168)	127 (126–129)	-23,1*	0,005
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	94 (94–96)	79 (77–80)	-16,7*	94 (93–96)	82 (78–84)	-14,9*	н/д
САДдн, мм рт. ст.	169 (168–174)	134 (131–135)	-21,5*	168 (164–174)	134 (132–135)	-22,1*	н/д
ДАДдн, мм рт. ст.	98 (95–100)	85 (83–86)	-14*	98 (96–99)	82 (81–82)	-18,2*	0,001
САДн, мм рт. ст.	148 (141–150)	124 (122–128)	-13,8*	148 (138–155)	120 (117–122)	-18,8*	0,05
ДАДн, мм рт. ст.	92 (88–92)	73 (71–70)	-19,3*	92 (86–93)	72 (68–74)	-22,6*	н/д
ИВ САД, %	54 (52–56)	24 (23–25)	-54,7*	53 (52–56)	19 (19–21)	-63,5*	0,001
ИВ ДАД, %	35 (34–36)	21 (20–22)	-38,9*	36 (35–37)	18 (17–18)	-51,4*	0,001
Вариабельность САД, мм рт. ст.	28 (27–28)	14 (13–15)	-53,3*	28 (27–29)	13 (12–13)	-55,6*	0,025
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	23 (22–24)	11 (10–12)	-54,1*	23 (22–25)	11 (10–12)	-54,2*	н/д
СУП САД, мм рт. ст.	30 (29–32)	26 (21–28)	-18,7*	31 (30–32)	17 (16–18)	-46,7*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 (22–24)	22 (21–24)	-7,7*	24 (23–25)	14 (13–15)	-41,7*	0,001

Примечание. Δ_1 – разница между показателями до и через 48 нед лечения в группе солечувствительных пациентов; Δ_2 – разница между показателями до и через 48 нед лечения в группе солерезистентных пациентов; p_{Δ_1-2} – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 48 нед применения 5-компонентной терапии в группах солечувствительных и солерезистентных пациентов.

Рис. 4. Число солечувствительных (n=37) и солерезистентных пациентов (n=27), достигших ЦУ АД, с разными типами СПАД до и через 48 нед лечения.

Через 48 нед лечения, включая 42-недельный период 5-компонентной терапии, ЦУ АД был зафиксирован у 37 (68,5%) из 54 солечувствительных и 27 (79,4%) из 34 солерезистентных больных.

Анализ изменений основных параметров СМАД при использовании 5-компонентной терапии в обеих группах пациентов показал статистически значимое снижение среднесуточного, дневного и ночного (САДн) САД и ДАД, ИВ САД и ДАД, а также параметров вариабельности, СУП САД и ДАД (табл. 4).

Важно отметить, что на фоне 5-компонентной терапии в группе солерезистентных пациентов отмечались более

выраженное снижение среднесуточного САД, САДн, ДАДдн, ИВ САД и ДАД, вариабельности САД и уменьшение СУП САД и ДАД, чем у солечувствительных больных ($p<0,05$).

В группе солечувствительных больных профиль dipper до лечения определялся у 8 (21,6%) человек, через 48 нед – у 22 (59,4%), $p<0,05$, за счет трансформации исходного профиля non-dipper у 12 пациентов и у 2 – с профилем night-peaker (рис. 4).

Вместе с тем в группе солерезистентных больных исходно профиль dipper регистрировался у 7 (25,9%) человек, а через 48 нед терапии – у 25 (92,6%); $p<0,05$. Нормальное

лизация СПАД на фоне лечения произошла у 16 пациентов с типом non-dipper, у 1 – с исходным типом over-dipper и 1 – night-peaker (см. рис. 4).

Использование 5-компонентной терапии привело к значимому изменению соотношения доли пациентов в разных группах с патологическими и физиологическими типами СПАД в пользу последнего. Важно отметить, что на фоне лечения нормализация СПАД отмечалась достоверно чаще в группе солерезистентных (92,6%), чем солечувствительных (59,4%) больных ($p < 0,05$).

Таким образом, использование 5-компонентной терапии, включавшей ПИР алискирен, в группе солерезистентных больных приводит к более значимому антигипертензивному эффекту, чем у солечувствительных пациентов.

Обсуждение

В нашем исследовании проведена оценка трех вариантов антигипертензивной терапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с рефрактерной АГ: 4-компонентной, включавшей комбинацию ИАПФ, тиазидного диуретика, дигидропиридинового АК с ПИР (алискиреном) или β -АБ; 5-компонентной, состоявшей из ИАПФ, тиазидного диуретика, дигидропиридинового АК, β -АБ и ПИР.

Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности двух вариантов 4-компонентной терапии показала преимущества использования у солечувствительных пациентов комбинации, включавшей β -АБ. В то же время у солерезистентных больных более существенный антигипертензивный эффект наблюдался при использовании в составе 4-компонентной терапии алискирена в сравнении с β -АБ.

Различия в эффективности используемых комбинаций у солечувствительных и солерезистентных пациентов можно, по-видимому, объяснить разным функционированием нейрогуморальных систем. Известно, что при наличии солечувствительности одним из значимых механизмов повышения АД является гиперсимпатикотония [8, 21, 22]. Кроме того, у солечувствительных больных на фоне нагрузки натрием хлоридом отмечается более значимая экскреция норадреналина с мочой, чем у соле-

резистентных, что также свидетельствует в пользу высокой активности симпатoadреналовой системы при повышенной чувствительности к соли [23].

Не исключено, что именно этим объясняется большая эффективность комбинированной терапии, включавшей β -АБ, у солечувствительных больных.

В то же время у солерезистентных пациентов имеют место высокая активность ренина плазмы и повышенный уровень альдостерона, что продемонстрировано в ряде исследований [24, 25]. Следовательно, в данной ситуации использование алискирена, подавляющего активность ренина, может сопровождаться более выраженным антигипертензивным эффектом, что и нашло подтверждение в нашем исследовании.

Использование 5-компонентной терапии, включавшей ПИР алискирен, оказалось более эффективным у солерезистентных, чем у солечувствительных больных, что, вероятно, свидетельствует о более тяжелом течении АГ при высокой чувствительности к соли.

Таким образом, использование методики определения солечувствительности может являться важным диагностическим подходом, дает возможность индивидуализировать лечение РАГ. У больных РАГ, имеющих высокую чувствительность к солевой нагрузке, целесообразно использование комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ИАПФ, диуретик, дигидропиридиновый АК и β -АБ. Такая комбинация обеспечивает не только достижение целевых значений АД у 54,3% пациентов, но и способствует более выраженному, чем при назначении в качестве 4-го компонента ПИР, улучшению основных показателей СМАД, а также нормализации СПАД у большинства больных. Напротив, при наличии у пациентов с РАГ солерезистентности предпочтительна комбинированная терапия, включающая алискирен, которая сопровождается значимым антигипертензивным эффектом и позитивными изменениями СПАД.

Важно и то, что достаточно большому числу больных РАГ требуется назначение 5-компонентной терапии, в составе которой может быть использован ПИР алискирен. Более выраженное антигипертензивное действие такой комбинации отмечается у солерезистентных пациентов.

Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossijskie rekomendatsii (chetvertyj pere-smotr). Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117 (25): e510–26.
3. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14 (1): 7–12.
4. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. М.: Атмосфера, 2014; с. 256. / Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. Refraktornaia arterial'naia gipertonii. M.: Atmosfera, 2014; s. 256. [in Russian]
5. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. и др. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии REGATA «РЕзистентная Гипертензия АрТериАльная»). Кардиол. вестн. 2011; VI (1). / Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A. i dr. Rezistentnaia i nekontroliruemaia arterial'naia gipertonii v Rossiiskoi Federatsii: epidemiologicheskaja kharakteristika i podkhody k lecheniiu (Rossiiskii registr nekontroliruemoi i rezistentnoi arterial'noi gipertonii REGATA «REzistentnaia Gipertonii ArTeriAlnaia»). Kardiolog. vestn. 2011; VI (1). [in Russian]
6. Doumas M, Tsoufis C, Faselis C et al. Non-interventional management of resistant hypertension. World J Cardiol 2014; 6 (10): 1080–90.
7. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension 2009; 54 (3): 475–81.
8. Drexler YR, Bombardieri AS. Definition, identification and treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant 2014; 29 (7): 1327–35.
9. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Хлорид натрия в генезе артериальной гипертензии и ожирения: развенчанные мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2009; 1: 3. / Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Khlorigid natriia v geneze arterial'noi gipertenzii i ozhireniia: razvenchannnye mify i predubezhdeniia. Ozhirenie i metaboli-zm. 2009; 1: 3. [in Russian]
10. Cook NR et al. Long term effects of dietary salt reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). Br Med J 2007; 334 (7599): 885.
11. Guyton AC. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension. Hypertension 2001; 18: 49–53.
12. Hildebrandt DA, Irwin ED, Cates AW et al. Regulation of renin secretion and arterial pressure during prolonged baroreflex activation: influence of salt intake. Hypertension 2014; 64 (3): 604–9.
13. Бабкин А.П., Гладких В.В., Курбатова Т.Л. Солечувствительность артериальной гипертензии как предиктор эффективности антигипертензивной терапии. Междунар. мед. журн. 2010; 3: 49. / Babkin A.P., Gladkikh V.V., Kurbatova T.L. So-lechuvstvitel'nost' arterial'noi gipertenzii kak prediktor effektivnosti antigiperten-zivnoi terapii. Mezhdunar. med. zhurn. 2010; 3: 49. [in Russian]
14. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. Lancet 2000; 356: 1955–64.
15. Matthew R, Chrysant S. Weir influence of race and dietary salt on the antihypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel antagonist in salt-sensitive hypertensives. Hypertension 1998; 31: 1088–96.
16. Weir MR. Salt and blood pressure responses of calcium antagonism in hypertensive patients. Hypertension 1997; 30 (3): 422–7.
17. Порожа А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В. и др. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пос. для врачей. М.: Медика, 2007. / Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Tsagareishvili E.V. i dr. Sovremennye neinvazivnye metody izmereniia arterial'nogo davleniia dlia diag-

- nostiki arterial'noi gipertonii i otsenki effektivnosti antigipertenzivnoi terapii. Pos. dlia vrachei. M.: Medika, 2007. [in Russian]
18. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26: 505–1530.
19. Харченко В.И., Люсов В.А., Рифай М.А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Терапевт. арх.* 1984; 56 (12): 48–55. / Kharchenko V.I., Liusov V.A., Rifai M.A. i dr. Solevyie, vodnye nagruzki i vodno-natrievyi obmen u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'u. *Terapevt. arkh.* 1984; 56 (12): 48–55. [in Russian]
20. Gerdtis E, Lund-Johansen P, Omvik P. Reproducibility of salt sensitivity testing using a dietary approach in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1999; 13: 375–84.
21. Fujita T, Sato Y. Role of hypothalamic-renal noradrenergic systems in hypotensive action of potassium. *Hypertension* 1992; 20: 466–72.
22. Ono A, Kuwaki T, Kumada M, Fujita T. Differential central modulation of the baroreflex by salt loading in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29 (3): 808–14.
23. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am J Clin Nutr* 2010; 92 (1): 77–82.
24. Zheng Z, Shi H, Jia J et al. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotension receptor blockers in the management of essential hypertension. *JRAAS* 2011; 12: 102–12.
25. Nguyen G, Delarue F, Burckle C et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to rennin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417–27.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скибицкий Виталий Викентьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ

Гаркуша Екатерина Сергеевна – ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ

Фендрикова Александра Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: alexandra2310@rambler.ru