

На правах рукописи

Васильев Владимир Юрьевич

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

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор
Скибицкий Виталий Викентьевич

Официальные оппоненты:

Стаценко Михаил Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой.

Хаишева Лариса Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 22 октября 2024 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.04 базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета 21.2.014.04
доктор медицинских наук,
профессор



Гуменюк Сергей Евгеньевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Проблема эффективной фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) не теряет своей актуальности, оставаясь важной и до конца не решенной. Необходимость повышения частоты контроля артериального давления в российской популяции, а также торможения прогрессирования поражения «органов-мишеней» продиктована тесной взаимосвязью АГ с развитием кардиоваскулярных осложнений: инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта, застойной сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, расслоения аорты, заболеваний периферических артерий [С.А. Бойцов и соавт., 2018; А.М. Ерина и соавт., 2019; И.Е. Чазова и соавт., 2019; Ю.А. Баланова и соавт., 2019; Ж.Д. Кобалава и соавт., 2020; Г.П. Арутюнов и соавт., 2020; И.В. Долгалев и соавт., 2021; Драпкина О.М. и соавт., 2022; F.J. Charchar et al., 2024]. Национальные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что целевых показателей артериального давления (АД) на фоне лечения удается достичь менее чем в половине случаев [С.А. Бойцов и соавт., 2014, 2021; С.А. Шальнова и соавт., 2020; Ю.А. Баланова и соавт., 2023]. Причины недостаточного контроля АД многообразны и активно изучаются.

Тем не менее, одним из недооцененных факторов, влияющих на тяжесть течения АГ, раннее поражение «органов-мишеней» и, по-видимому, требующего более тщательного врачебного контроля и «агрессивной» антигипертензивной терапии является феномен солечувствительности. По современным оценкам, около половины пациентов с АГ и 25% здоровых лиц являются солечувствительными (СЧ) [Ж.Д. Кобалава и соавт., 2013, В.В. Скибицкий и соавт., 2015-2023; О.Н. Антропова и соавт., 2021].

Дополнительным ресурсом повышения эффективности лечения АГ может стать более широкое использование метода хронофармакотерапии. Так, в серии работ R. Hermida et al. продемонстрировали более эффективное снижение суточного и, что очень важно, ночного АД, уменьшение частоты побочных эффектов, риска сердечно-сосудистых катастроф на фоне назначения части антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном [R. Hermida et al., 2010-2023 гг.]. С другой стороны, в исследованиях HARMONY [N.R. Poulter, et al., 2018] и TIME [T.Khong et al., 2023], были получены иные результаты, свидетельствующие об отсутствии значимого влияния времени приема основных антигипертензивных препаратов на эффективность проводимой антигипертензивной терапии, что в дальнейшем нашло отражение в рекомендации назначать лекарственные средства исходя из индивидуальных предпочтений пациента. Тем не менее эффективность хронофармакотерапии продолжает активно изучаться. Так, в настоящее время продолжаются исследования «BedMed» в Канаде и «OMAN Trial» в Китае, целью которых является оценка возможности приема антигипертензивных препаратов непосредственно перед сном у различных категорий больных.

Необходимо отметить, что как в исследованиях R. Hermida, так и в работах HARMONY и TIME, хронотерапевтический подход изучался в

широкой популяции пациентов с АГ, без учета их индивидуальных особенностей, в том числе солечувствительности. Учитывая тот факт, что у СЧ пациентов, в особенности на фоне избыточного потребления поваренной соли, каскад патофизиологических механизмов, ответственных за повышение АД и формирование патологических суточных профилей АД (СПАД) реализуется в первую очередь в ночное время [F. Eljovich et al., 2016; C. Laffer; 2016; T. Kurtz et al., 2017], можно ожидать положительный эффект от применения хронотерапевтических принципов в комплексном лечении АГ у данной категории больных. Вместе с тем возможность применения хронофармакотерапии в лечении АГ у СЧ пациентов исследовано недостаточно. Кроме этого, остается малоизученным вопрос предпочтительного времени приема основных антигипертензивных препаратов и его влияние на показатели центральной гемодинамики, артериальной жесткости, ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) и экскреторную функцию почек в зависимости от индивидуальной солечувствительности.

По нашему мнению, использование хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с АГ и различной солечувствительностью способно не только повысить эффективность и безопасность проводимого лечения, но и уменьшить риск поражения «органов-мишеней», а также способствовать улучшению прогноза. Более того, можно полагать, что СЧ и солерезистентные (СР) пациенты представляют собой разные фенотипы, и возможность выбора варианта назначения лекарственного препарата в данной ситуации соответствует принципу индивидуализации лечения АГ.

Степень разработанности темы. Несмотря на высокую медицинскую и социальную значимость АГ, 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 ЛЖ, выделительной функции почек и влияния на прогноз заболевания.

Цель работы: оптимизация антигипертензивной терапии с использованием хронотерапевтического подхода у больных артериальной гипертонией с 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. 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.

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

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

Научная новизна исследования. В обсуждаемой работе впервые:

1) Дана комплексная 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) Выявлена 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 параметров, 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 исследования. В диссертационной работе показано, что у СЧ пациентов, в сравнении с СР, чаще выявлялись патологические суточные профили АД, отмечались более высокие показатели артериальной жесткости, выраженные анатомо-функциональные

изменения в миокарде ЛЖ и низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Дополнительная солевая нагрузка у СЧ пациентов, в отличие от СР, приводила к существенному росту показателей не только периферического, но и центрального аортального давления (ЦАД).

Среди пациентов с повышением артериального давления во время ночного сна после нагрузочной солевой пробы были продемонстрированы наиболее выраженные патологические изменения периферического и центрального артериального давления, анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка и экскреторной функции почек, что может потребовать пристального динамического наблюдения и, возможно, применения более «агрессивных» схем антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики.

На основании совокупности данных литературы и результатов диссертационного исследования были предложены схемы оценки солечувствительности без проведения ресурсоемкой пробы с водно-солевой нагрузкой.

Хронофармакотерапевтический подход с назначением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла или дигидропиридинового антагониста медленных кальциевых каналов (АК) амлодипина в вечернее время обеспечивал у большинства солечувствительных пациентов достижение целевого уровня артериального давления, нормализацию его суточного профиля, снижение показателей периферического и центрального АД в течение суток, а также отдельно в дневное и ночное время, улучшение анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ и повышение СКФ.

В то же время у СР пациентов улучшение большинства изученных параметров наблюдалось независимо от выбранной хронофармакотерапевтической схемы, что соответствует результатам, полученным в исследованиях HARMONY и TIME.

Таким образом, применение хронофармакотерапевтического подхода у СЧ пациентов с АГ может повысить эффективность антигипертензивной терапии, приверженность к лечению и уменьшить частоту и степень поражения «органов-мишеней». СР пациенты с АГ могут получать основные препараты без потери их антигипертензивной эффективности как в утреннее, так и в вечернее время, основываясь на индивидуальных предпочтениях.

Методология и методы исследования. Работа была выполнена по разработанному автором дизайну, являлась проспективной, сравнительной, открытой, рандомизированной. 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, для участия в исследовании, были набраны 192 пациента с АГ, разделенные на 2 группы в зависимости от солечувствительности и на 3 подгруппы по результатам рандомизации методом случайных чисел. Пациентам каждой подгруппы назначалась антигипертензивная терапия, включавшая прием

периндоприла и амлодипина в разные временные промежутки (1 А и 2 А – в утренние часы, 1 Б и 2 Б – периндоприл утром, амлодипин перед ночным сном, 1 В и 2 В – периндоприл перед ночным сном и амлодипин утром). Всем участникам изначально и через 24 недели хронофармакотерапии проводилось клиническое, лабораторное исследование, выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), электро- и эхокардиография, сопоставлялись полученные результаты 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.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. С целью получения достоверных результатов была сформирована достаточно объемная выборка респондентов (192 пациента с АГ, в том числе 92 СЧ, и 100 СР), сформулированные в диссертационной работе выводы соответствовали поставленным целям и задачам, использовались общепринятые критерии статистического анализа.

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 (2017, 2019-2023гг.); VII и VIII Евразийских конгрессах кардиологов (2019, 2020гг.); XIV Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2019г.); XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (г. Ярославль, 2020г.); XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2021г.); VIII Международном образовательном форуме

«Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2021г.); 16 Национальном конгрессе терапевтов, посвященному 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева (г. Москва, 2021г.).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую работу 1 и 2 кардиологического, поликлинического отделения ГБУЗ «Городская больница №4 г. Сочи» МЗ КК.

Личный вклад автора. Соискатель самостоятельно выполнил 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 теме диссертации.

Публикации по теме диссертации. В общей сложности по материалам диссертационного исследования было опубликовано 28 научных работы, 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.

Объем и структура диссертации. Текст диссертации изложен на 190 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, представленного 93 отечественными литературными источниками и 201 – зарубежным, 1 приложения. Диссертационное исследование проиллюстрировано 36 таблицами и 39 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании, проводившемся на базе ГБУЗ «Городская больница №4 г. Сочи» МЗ КК, приняли участие 192 пациента с неконтролируемой АГ и различной солечувствительностью. Критерии включения и невключения в исследование представлены на рисунке 1.

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

Для участия в исследовательской работе были отобраны 192 пациента с АГ (мужчин 97, женщин 95), медиана возраста составила 59,5 (49-66) лет.

Критерии включения в исследование:

- АГ 1-3 степени;
- возраст 40-80 лет;
- подписанное информированное согласие на участие

Критерии невключения в исследование:

- острый коронарный синдром;
- хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК;
- стенокардия напряжения II-IV функционального класса (ФК);
- перенесенный инфаркт миокарда и/или реваскуляризация коронарных артерий;
- перенесенный ишемический или геморрагический инсульт;
- суточный профиль АД «овердиппер»;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- гемодинамически значимые нарушения ритма;
- сахарный диабет 1 и 2 типа;
- клинически значимая сопутствующая патология;
- суточный и вахтовый график работы;
- вторичный характер АГ;
- противопоказания по назначению или индивидуальная непереносимость иАПФ или АК

Рисунок 1 – Критерии включения и невключения в исследование

Вторым этапом исследования всем участникам выполнялась проба на солечувствительность по методике В.И. Харченко, с использованием СМАД. В результате 92 пациента оказались СЧ (группа 1) и 100 – СР (группа 2).

В дальнейшем методом случайных чисел выполнялась рандомизация участников на подгруппы в зависимости от времени назначения антигипертензивных препаратов – иАПФ периндоприла (Перинева, ООО КРКА-РУС, Россия) в стартовой дозе 4 мг и АК амлодипина (Нормодипин, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, Россия) в стартовой дозе 5 мг (рисунок 2).

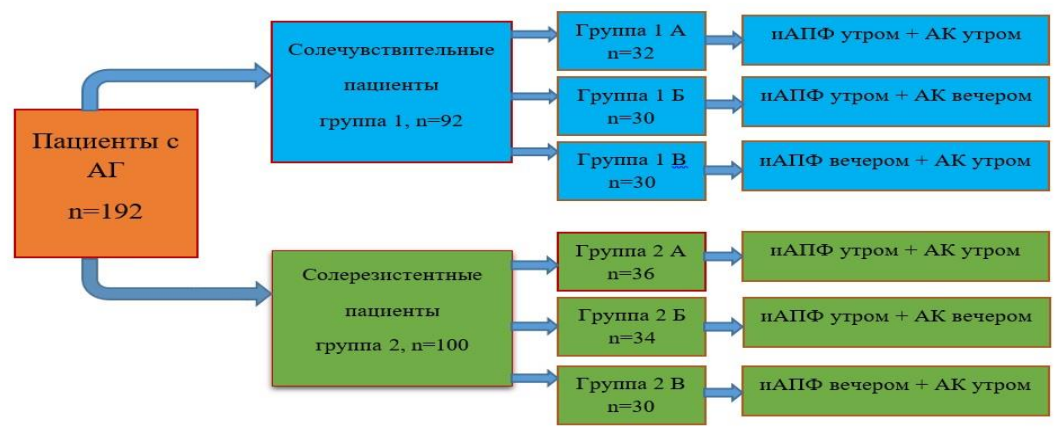


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Динамика АД оценивалась через 4, 8 и 24 недели проводимой антигипертензивной терапии путем определения офисного АД и анализа дневников его самоконтроля. Через 4 недели, пациентам, у которых не были достигнуты целевые показатели АД (систолическое АД (САД) <140 мм.рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) <90 мм.рт.ст.) доза периндоприла увеличивалась до 8 мг, а амлодипина до 10 мг. Через 8 недель, в случае повторного превышения целевых показателей, пациентам назначался препарат индапамид ретард (Арифон ретард, СЕРВЬЕ РУС, Россия) в дозе 1,5 мг утром. Если после 24 недель лечения у пациентов показатели АД продолжали превышать целевые значения, выполнялась дополнительная коррекция антигипертензивной терапии и исключение из исследования (всего 9 пациентов).

Всем больным на начальном этапе и через 24 недели антигипертензивной терапии проводилось комплексное обследование, включавшее СМАД при помощи аппаратного комплекса BPLab® с технологией Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия) с интервалами измерений 15 минут в дневные часы и 30 минут ночью с определением показателей периферического и центрального АД в течение суток (с), дневное (д) и ночное (н) время, а также артериальной жесткости (рисунок 3), ЭХО-кардиографическое исследование, определение СКФ по формуле СКД-ЕРІ.



Рисунок 3 – Исследуемые параметры СМАД

Эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате Vivid S6 GE (США) с датчиком 3,25 МГц. Определялись: конечно-

диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, масса миокарда (ММ) ЛЖ, индекс (И) ММЛЖ, размер левого предсердия (ЛП).

Результаты обрабатывались при помощи программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки были 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 критериям χ^2 в модификации Пирсона, Мак-Немара. Корреляционный анализ проводился при помощи вычисления коэффициента Спирмена. Уровень статистической значимости составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ показателей периферического АД, СПАД, ЦАД, жесткости сосудистой стенки, показателей ремоделирования ЛЖ, СКФ у СЧ и СР пациентов с АГ до и после водно-солевой нагрузки
До проведения пробы на солечувствительность, показатели периферического АД у пациентов, в дальнейшем классифицированных как СЧ и СР, носили сопоставимый характер.

Вторым этапом исследования всем участникам выполнялась проба на индивидуальную солечувствительность по методике В.И. Харченко, с использованием методики СМАД. В результате 92 пациента оказались СЧ (группа 1) и 100 – СР (группа 2). При этом у СЧ пациентов наблюдалось повышение не только САД и ДАД, что и являлось непосредственным критерием определения солечувствительности, но и большинства других изучаемых показателей (таблица 1).

Таблица 1 – Параметры периферического АД по данным суточного мониторинга у пациентов с различной солечувствительностью до и после водно-солевой нагрузки

Показатель	Исходные показатели периферического АД		Показатели периферического АД после водно-солевой нагрузки	
	СЧ пациенты, (n=92)	СР пациенты, (n=100)	СЧ пациенты, (n=92)	СР пациенты, (n=100)
САД(с), mmHg	146,2 (137,9-158,7)	145,1 (135,3-153,4)	154,6 (144,2-165,0)**	144,3 (139,1-152,2)
САД(д), mmHg	149,6 (138,2-160,3)	146,1 (138,2-158,4)	158,1 (146,5-169,6)**	149,3 (139,9-155,4)
САД(н), mmHg	134,5 (124,7-145,7)	132,8 (123,5-144,3)	140,8 (128,1-156,6)**	130,4 (124,1-141,2)

Продолжение таблицы 1

Показатель	Исходные показатели периферического АД		Показатели периферического АД после водно-солевой нагрузки	
	СЧ пациенты, (n=92)	СР пациенты, (n=100)	СЧ пациенты, (n=92)	СР пациенты, (n=100)
ДАД(с), mmHg	89,2 (80,5-98,6)	88,4 (80,5-97,7)	92,3 (86,6-98,4)*	86,3 (75,3-93,4)
ДАД(д), mmHg	96,3 (85,5-100,9)	94,2 (83,2-99,0)	98,2 (88,5-102,6)	88,2 (79,3-96,7)
ДАД(н), mmHg	82,4 (76,3-96,8)	80,8 (76,5-94,6)	80,5 (72,3-89,5)*	76,0 (68,1-88,2)
СрАД(с), mmHg	110,8 (101,2-120,9)	109,0 (101,2-119,4)	116,5 (110,2-122,6)**	108,2 (99,1-117,4)
СрАД(д), mmHg	110,5 (104,6-121,8)	110,4 (104,3-120,6)	118,8 (109,5-124,7)**	111,3 (102,5-121,8)
СрАД(н), mmHg	102,7 (89,5-104,0)	101,3 (93,4-110,6)	107,7 (97,5-117,5)**	98,2 (89,3-107,9)
ПАД(с), mmHg	54,4 (45,8-64,6)	54,9 (49,7-60,3)	59,5 (51,0-72,5)**	53,4 (47,1-61,3)
ПАД(д), mmHg	54,2 (47,4-65,8)	55,8 (49,4-63,9)	59,7 (51,5-72,8)**	53,1 (47,2-61,4)
ПАД(н), mmHg	53,2 (42,5-61,7)	52,8 (46,2-60,1)	59,3 (49,5-69,0)**	51,4 (45,3-60,6)
Утренний подъем по Карио, mmHg	27,8 (20,2-36,4)	24,3 (16,1-32,3)	30,1 (22,2-38,4)*	24,1 (15,2-32,0)
ЧСС, уд/мин	69,0 (66,2-74,1)	70,6 (64,5-77,8)	73,5 (66,2-76,4)*	68,3 (64,2-72,4)

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

Полученные результаты могут свидетельствовать о первостепенном значении ограничения избыточного потребления поваренной соли у СЧ пациентов с АГ и использоваться при формировании индивидуальной антигипертензивной стратегии.

Несмотря на сопоставимость показателей, характеризующих периферическое АД у СЧ и СР пациентов до водно-солевой нагрузки, при оценке СПАД был выявлен ряд межгрупповых различий. Так, среди СЧ пациентов физиологичный профиль «диппер» встречался реже чем у СР (в 56,5% случаев против 68%), а профили «нондиппер» и «найтпикер» - чаще (в 32,6% и 10,9% случаев против 25% и 7% соответственно). Учитывая высокую прогностическую значимость недостаточного снижения АД в ночное время у пациентов с АГ [E. O'Brien, 1988; D. Elçik, 2021], полученные результаты подчеркивают повышенные сердечно-сосудистые риски у СЧ пациентов.

Показатели ЦАД у СЧ и СР пациентов до проведения водно-солевой нагрузки в своем большинстве также носили сопоставимый характер. После ее проведения в группе СЧ больных наблюдался рост основных показателей ЦАД (САДао, ДАДао, СрАДао, ПАДао) во все временные промежутки ($p < 0,05$).

Исходная артериальная жесткость оценивалась однократно, на фоне ограничения поступления в организм поваренной соли. Были выявлены межгрупповые различия по наиболее важным из изучаемых показателей. Так, $V_{PW_{ao}}$ оказалась выше, а t_{OVpr} меньше у СЧ больных, что демонстрирует большую ригидность артериальной стенки у данной категории пациентов.

Наряду с оценкой периферического АД, ЦАД и сосудистой жесткости, у всех больных на начальном этапе исследования оценивалось анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ, были получены статистически значимые различия по основным исследованным параметрам. Так, ТМЖП оказалась больше у СЧ пациентов – 12 мм против 11 мм у СР больных ($p = 0,026$), ИММЛЖ – $108,8 \text{ г/м}^2$ против $97,2 \text{ г/м}^2$ ($p = 0,005$), ММЛЖ – 211,1 г против 191,4 г ($p = 0,007$), КСР ЛЖ – 118 мм против 107 мм ($p = 0,005$), КДР ЛЖ – 50 против 48 мм ($p = 0,007$) при сравнении групп СЧ и СР больных соответственно. Полученные результаты соответствуют имеющимся данным литературы о более выраженных процессах ремоделирования ЛЖ среди СЧ пациентов с АГ [А. Соса, 1997; В.В. Скибицкий, 2015]. Кроме этого, обращала на себя внимание большая распространенность таких патологических типов ремоделирования миокарда ЛЖ как концентрическая и эксцентрическая гипертрофия среди СЧ пациентов (в 32,6% и 25% случаев против 28% и 10% у СР больных).

Экскреторная функция почек на начальном этапе исследования оценивалась путем определения СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Полученные результаты свидетельствуют о более низкой СКФ у СЧ пациентов: 71 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ против 75 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у СР больных ($p < 0,05$), что соответствует данным литературы о значимости почечного компонента в формировании солечувствительной АГ [А.Н. Taylor, 2018; S. Borelli, 2020; W. Lyu, 2023].

Изменения со стороны показателей периферического и центрального АД, сосудистой жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ и экскреторной функции почек оказались наиболее выраженными у пациентов, отреагировавших повышением АД после водно-солевой нагрузки в ночное время.

Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности, влияния на ЦАД и артериальную жесткость различных хронофармакотерапевтических схем в зависимости от солечувствительности у больных АГ

Через 24 недели антигипертензивной терапии большинство участников

исследования достигли целевого уровня (ЦУ) АД. При этом средние дозы назначенных препаратов были сопоставимы, за исключением группы 1 А, где для достижения ЦУ АД потребовалась большая медикаментозная нагрузка. Полученные результаты демонстрируют эффективность хронофармакотерапии в первую очередь среди СЧ пациентов с АГ, что в том числе может объяснить противоречивые данные, полученные в крупных исследованиях, посвященных предпочтительному времени назначения антигипертензивных препаратов [R.Hermida, 2010-2023; N.R. Poulter, 2018; T. Khong, 2023].

Анализируя антигипертензивную эффективность различных хронофармакотерапевтических схем становится очевидным, что независимо от времени приема, периндоприл и амлодипин в индивидуально подобранных дозах эффективно снижает среднесуточные и среднедневные показатели АД как у СЧ, так и у СР пациентов с АГ. В это же время, среди СЧ пациентов снижения показателей АД в ночные часы удалось достичь лишь в случае назначения одного из препаратов непосредственно перед ночным сном (таблица 2).

Таблица 2 - Динамика основных показателей периферического АД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у пациентов с различной солечувствительностью через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 А (n=28)	Группа 1 Б (n=29)	Группа 1 В (n=29)	Группа 2 А (n=34)	Группа 2 Б (n=33)	Группа 2 В (n=30)
Δ САД(с)	-11,6	-13,2	-9,4	-12,4	-13,5	-7,6
Δ САД(д)	-10,4	-12,6	-10,5	-8,2	-9,4	-6,6
Δ САД(н)	-4,5 ^{y&}	-12,2 ^y	-7,7 ^{&}	-8,4	-11,8	-9,3
Δ ДАД(с)	-10,3	-11,7	-6,2	-8,5	-11,3	-8,5
Δ ДАД(д)	-11,2	-11,3	-9,7	-5,6	-10,4	-6,4
Δ ДАД(н)	-3,5 ^{y&}	-12,2 ^y	-6,6 ^{&}	-3,2 ^{&}	-6,2	-9,5 ^{&}
Δ СрАД(с)	-9,3	-11,9	-9,3	-10,7	-14,4	-8,6
Δ СрАД(д)	-10,7	-12,2	-9,8	-5,2	-9,4	-7,8
Δ СрАД(н)	-4,1 ^y	-9,7 ^y	-5,5	-5,6	-5,3	-8,4
Δ ПАД(с)	-2,3	-1,4	-8,4	-6,5 ^y	-17,4 ^y	-7,7
Δ ПАД(д)	-4,4	-2,2	-10,3	-2,2	-4,6	-6,2
Δ ПАД(н)	-3,3 ^{y&}	-10 ^y	-11,6 ^{&}	-3,5	-10,6	-7,3
Δ Утренний подъем по Карио	-10,5	-12,2	-2,4	-10,0	-10,0	-13,2
Δ ЧСС	4,8	-2,3	4,4	2,8	1,5	8,3

Примечание: здесь и далее Δ - процент изменения показателей по сравнению с исходными данными; ^y - значимость различий между группами 1 А и 1 Б или 2 А и 2 Б; [&] - значимость различий между группами 1 А и 1 В или 2 А и 2 В.

На фоне неравномерного снижения АД в течение суток, у пациентов 1 А подгруппы распространённость физиологического СПАД «диппер» через 24 недели терапии оказалось наименьшей – 46%, против 68,9% и 72,4% в подгруппах 1 Б и 1 В соответственно, в это же время патологические профили

«нондиппер» и «найтпикер» встречались чаще. У 70% СР пациентов, независимо от времени приема препаратов, регистрировался физиологичный профиль «диппер».

Через 24 недели хронофармакотерапии во всех изученных подгруппах было отмечено снижение большинства показателей ЦАД, а также стабилизация параметров артериальной жесткости в виде увеличения t_{OB} и t_{OBpr} и уменьшения $V_{PB_{ao}}$ и $V_{PB_{ao}pr}$, что свидетельствует об ангиопротективном эффекте проводимой терапии, реализуемом вне зависимости от времени приема и индивидуальной солечувствительности пациента.

Сравнительная оценка влияния на анатомо-функциональное состояние миокарда ЛЖ и экскреторную функцию почек различных хронофармакотерапевтических схем в зависимости от солечувствительности у больных АГ

На фоне 24 недель хронофармакотерапии отмечалось улучшение анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ во всех исследуемых группах, при этом динамика оказалась более выраженной среди СЧ пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика основных показателей анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у пациентов с различной солечувствительностью через 24 недели лечения

Показатель	Группа 1 А (n=28)	Группа 1 Б (n=29)	Группа 1 В (n=29)	Группа 2 А (n=34)	Группа 2 Б (n=33)	Группа 2 В (n=30)
$\Delta T_{MЖП}$	-4,2 ^{y&}	-14,2 ^{yБ}	-8,7 ^{&Б}	-4,2 ^y	-8,1 ^y	-6,4
$\Delta Z_{СЛЖ}$	-4,4 ^{&}	-3,7 ^Б	-0,4 ^{&Б}	-4,9	-2,3 ^Б	-7,1 ^Б
$\Delta K_{ДР ЛЖ}$	0,6	-1,2	-0,3	2,1	-1,7	0
$\Delta K_{ДО ЛЖ}$	1,3	-2,2	-2,7	4,9 ^y	-4,5 ^y	0,2
$\Delta IM_{МЛЖ}$	-9,6 ^y	-13,5 ^{yБ}	-6,1 ^Б	0,4 ^{y&}	-10,7 ^y	-6,1 ^{&}
$\Delta MM_{ЛЖ}$	-7,7 ^y	-13,2 ^{yБ}	-6,6 ^Б	-0,9 ^{y&}	-12,9 ^y	-5,8 ^{&}
$\Delta OTС$	-6,2	-8,7	-3,6	-10,6 ^y	0 ^{yБ}	-6,4 ^Б
ΔFB	0,7 ^{y&}	3,3 ^y	2,6 ^{&}	4,1	4,2	4,9
$\Delta ЛП$	-1,2	-2,1	-1,5	1,2	-0,5	-2,2

Важно, что через 24 недели хронофармакотерапии у большей части пациентов групп 1 Б и 1 В, а также 2 А, 2 Б и 2 В была зарегистрирована нормальная геометрия ЛЖ, в то же время в группе 1 А она встречалась лишь в 32,1% случаев.

Анализ СКФ у СЧ и СР пациентов через 24 недели хронофармакотерапии показал ее наибольшее увеличение в группах, принимавших один из

антигипертензивных препаратов перед ночным сном, независимо от индивидуальной солечувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в диссертационном исследовании результаты продемонстрировали существенные различия между группами пациентов с АГ и разной солечувствительностью как по периферическому АД, ЦАД, СПАД, артериальной жесткости, так и анатомо-функциональному состоянию миокарда ЛЖ и экскреторной функции почек. Важно, что показатели периферического АД и ЦАД имели статистически значимые отличия после водно-солевой нагрузки в виде их повышения среди СЧ пациентов, тогда как на фоне низкосолевой диеты в своем большинстве носили сопоставимый характер. Данное наблюдение демонстрирует первостепенную важность ограничения поваренной соли при формировании индивидуальной стратегии лечения СЧ больных с АГ.

В ходе анализа полученных исходных результатов была выявлена подгруппа пациентов (n=102) со значимым повышением АД во время ночного сна после водно-солевой нагрузки. Для ее представителей были характерны наиболее значимые неблагоприятные изменения как со стороны показателей периферического АД, СПАД, ЦАД, артериальной жесткости, так и анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ и экскреторной функции почек. Полученные результаты диктуют необходимость более тщательного изучения представителей данной подгруппы с целью формирования эффективной медикаментозной тактики воздействия на их сердечно-сосудистый континуум.

После 24 недель комплексной антигипертензивной терапии, включавшей периндоприл и амлодипин в индивидуально подобранных дозах, среди СЧ пациентов были выявлены различия в их антигипертензивной и органопротективной эффективности в зависимости от времени приема: наилучшие комплексные результаты были получены в группах, где один из изученных препаратов назначался непосредственно перед ночным сном (1 Б и 1 В). В это же время у СР больных большинство показателей периферического АД, СПАД, ЦАД, анатомо-функционального состояния миокарда ЛЖ и экскреторной функции почек улучшались независимо от времени приема антигипертензивных препаратов, что в том числе соответствует результатам недавно опубликованного исследования TIME [T.Khong, G.S.Lin, 2023]. Параметры, характеризующие артериальную жесткость через 24 недели исследования улучшались независимо от индивидуальной солечувствительности и времени приема периндоприла и амлодипина.

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.

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 сочетании с антагонистом медленных кальциевых каналов амлодипином в индивидуально подобранных дозах, при этом один из препаратов целесообразно назначать 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

Учитывая полученные результаты, представляется целесообразным проведение более продолжительных и крупномасштабных исследований, направленных на оценку антигипертензивной, органопротективной и прогностической эффективности различных хронофармакотерапевтических схем, включающих в себя в том числе периндоприл, амлодипин, лерканидипин, представителей группы блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков у пациентов с артериальной гипертонией и различной солечувствительностью. Актуальным является изучение возрастных, гендерных особенностей солечувствительности, ее зависимость от степени ожирения, пищевых предпочтений пациентов. Учитывая высокое прогностическое значение степени снижения артериального давления в ночное время, представляется важным проведение исследований, изучающих эффективность хронотерапевтических схем, включающих прием основных антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном, как в свободной, так и фиксированной комбинации пациентами с разной солечувствительностью. Необходимо дальнейшее изучение пациентов с потенциально неблагоприятным сочетанием артериальной гипертонии и «ночной» солечувствительности, как в плане оптимизации диагностики данного состояния, так и проведения эффективной антигипертензивной и органопротективной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Васильев, В.Ю.** Взаимосвязь изменений артериального давления в ответ на солевую нагрузку и ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией / **В.Ю. Васильев, В.В. Скибицкий, А. В. Фендрикова** // XIII Всероссийский конгресс Артериальная гипертония 2017 как междисциплинарная проблема (22-24 марта 2017 г., г. Уфа) : материалы конференции. – Уфа, 2017. – С. 39-40.

2. **Васильев, В.Ю.** Особенности показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией в зависимости от солечувствительности / **В.Ю. Васильев, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова** // X Юбилейная международная конференция Профилактическая кардиология 2017 (15-16 июня 2017 г., г. Москва) :

материалы конференции. – 2017. – С. 30. (Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16: специальный выпуск).

3. **Васильев, В.Ю.** Изменения показателей центрального аортального давления после пробы на солечувствительность у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией / **В.Ю. Васильев, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова** // Российский национальный конгресс кардиологов Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации (24-27 октября 2017 г. г. Санкт-Петербург) : материалы конференции. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 235.

4. Фендрикова, А.В. Жесткость сосудистой стенки у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией / А.В. Фендрикова, В.В. Скибицкий, **В.Ю. Васильев** // VII Международный форум кардиологов и терапевтов (21-23 марта 2018 г., г. Москва): сборник научных трудов. – 2018. – С. 310-311. (Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17: специальный выпуск).

5. **Васильев, В.Ю.** Особенности структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от солечувствительности / **В.Ю. Васильев, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова** // XIV Всероссийский конгресс Артериальная гипертония 2018: на перекрестке мнений (14-15 марта 2018 г., г. Москва) : сборник тезисов. – Москва, 2018. – С. 53.

6. **Васильев, В.Ю.** Влияние хронофармакотерапии на показатели центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией / **В.Ю. Васильев, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова** // Сборник материалов межрегиональной конференции терапевтов Южного федерального округа Инновационные технологии в терапии: от клинических исследований к практике (19 октября 2018 г., г. Ростов-на-Дону) : сборник материалов. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 33-34.

7. **Васильев, В.Ю.** Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка в зависимости от динамики артериального давления во время ночного сна после пробы на солечувствительность у пациентов с артериальной гипертонией / **В.Ю. Васильев, А.В. Фендрикова, В.В. Скибицкий** // XV Всероссийский конгресс Артериальная гипертония 2019: профилактика и лечение (13-14 марта 2019 г., г. Москва) : сборник тезисов. – Москва, 2019. – С. 50-51.

8. **Васильев, В.Ю.** Показатели центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от динамики артериального давления во время ночного сна после пробы на солечувствительность / **В.Ю. Васильев, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова** // VIII Международный форум кардиологов и терапевтов (27-29 марта 2019г., г. Москва) : сборник материалов форума. – Москва, 2019. – С. 48.

9. **Васильев, В.Ю.** Показатели сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от динамики артериального давления во время ночного сна после пробы на солечувствительность / **В.Ю. Васильев,**

А.В. Фендрикова, В.В. Скибицкий // VII Евразийский конгресс кардиологов (17-18 мая 2019 г., г. Ташкент, Узбекистан): сборник материалов. – 2019. – С. 99-100. (Евразийский кардиологический журнал. – 2019 – №2, приложение).

10. **Васильев, В.Ю.** Сравнительная характеристика динамики показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией при использовании хронофармакотерапевтического подхода / **В.Ю. Васильев, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова** // Российский национальный конгресс кардиологов: РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям (24-26 сентября 2019 г., г. Екатеринбург) : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 231.

11. Скибицкий, В.В. Динамика центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией при использовании хронофармакотерапевтического подхода / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, **В.Ю. Васильев** // Российский национальный конгресс кардиологов: РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям (24-26 сентября 2019 г., г. Екатеринбург) : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 843.

12. **Васильев, В.Ю.** Влияние хронофармакотерапии на динамику скорости клубочковой фильтрации у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией / **В.Ю. Васильев, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова** // VI Съезд терапевтов Южного федерального округа (24-25 октября 2019 г., г. Ростов-на-Дону) : сборник тезисов. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 84-85.

13. Динамика сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертонией при использовании хронофармакотерапевтического подхода / В.В. Скибицкий, **В.Ю. Васильев, А.В. Фендрикова, А.В. Скибицкий** // XIV Национальный конгресс терапевтов, посвященный 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина (20-22 ноября 2019 г., г. Москва : сборник тезисов. – Москва, 2019. – С. 82.

14. **Васильев, В.Ю.** Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапии у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией / **В.Ю. Васильев, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова** // XVI Всероссийский конгресс Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения (11-12 марта 2020 г., г. Ярославль) : сборник тезисов. – Ярославль, 2020. – С. 8-9.

15. Скибицкий, В.В. Динамика показателей ремоделирования миокарда левого желудочка у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией на фоне хронофармакотерапии / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, **В.Ю. Васильев** // VIII Евразийский конгресс кардиологов (27-28 мая 2020 г., г. Москва) : сборник тезисов. – Москва, 2020. – С. 36- 37.

16. Скибицкий, В.В. Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапии у солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, **В.Ю. Васильев** // Российский национальный конгресс кардиологов: Кардиология 2020 – новые вызовы и

новые решения (29 сентября – 1 октября 2020 г., г. Казань) : материалы конгресса. – Казань, 2020. – С. 158.

17. Особенности суточного профиля артериального давления у солечувствительных пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа / А.А. Киселев, А.В. Фендрикова, **В.Ю. Васильев**, В.В. Скибицкий // Российский национальный конгресс кардиологов: Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения (29 сентября – 1 октября 2020 г., г. Казань): материалы конгресса. – Казань, 2020. – С. 229.

18. **Васильев, В.Ю.** Динамика показателей центрального аортального давления у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией в ответ на солевую нагрузку / **В.Ю. Васильев**, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова // Международная конференция Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2020 (14-15 октября 2020 г., г.) : сборник тезисов. – Москва, 2020. – С. 33-34.

19. **Васильев, В.Ю.** Сравнительная характеристика показателей ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией с положительной и отрицательной реакцией в ночное время на нагрузку солью / **В.Ю. Васильев**, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова // Межрегиональная online-конференции терапевтов Южного федерального округа, посвященной 90-летию Ростовского государственного медицинского университета и 90-летию Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов (16 октября 2020 г., г. Ростов-на-Дону) : сборник материалов конференции. – Ростов-на-Дону, 2020. – С. 48-50.

20. **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. (Перечень ВАК)

21. Сравнительная характеристика показателей суточного мониторирования артериального и центрального аортального давления, ремоделирования миокарда левого желудочка у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией / В.В. Скибицкий, **В.Ю. Васильев**, А.В. Фендрикова, С.Н. Пятаков // Системные гипертензии. – 2021. – Т.18, № 2. – С. 94-100. (Перечень ВАК)

22. **Васильев, В.Ю.** Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапии у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией / **В.Ю. Васильев**, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова // XXVIII Российский национальный конгресс Человек и лекарство (5-8 апреля 2021 г., г. Москва): сборник тезисов. – 2021. – С. 15. (Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1S: специальный выпуск).

23. **Васильев, В.Ю.** Динамика показателей ремоделирования миокарда левого желудочка у солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией на фоне хронофармакотерапии / **В.Ю. Васильев**, В.В. Скибицкий, А.В.

Фендрикова // VIII Международный образовательный форум Российские дни сердца (22-24 апреля 2021 г., г. Санкт-Петербург) : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 157.

24. Скибицкий, В.В. Влияние хронофармакотерапии на динамику показателей центрального аортального давления в ночное время у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, **В.Ю. Васильев** // Российский национальный конгресс кардиологов 2021 (21-23 октября 2021 г., г. Санкт-Петербург) : материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 133.

25. Скибицкий, В.В. Динамика суточного профиля артериального давления у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией на фоне хронофармакотерапии / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, **В.Ю. Васильев** // 16 Национальный конгресс терапевтов, посвященный 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева (17-19 ноября 2021 г., г. Москва) : сборник тезисов. – Москва, 2021. – С. 65-66.

26. Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапии у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, **В.Ю. Васильев**, В.В. Скибицкий // Российский национальный конгресс кардиологов 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет (29 сентября-октября 2022 г., г. Казань) : сборник тезисов. – Казань, 2022. – С. 91.

27. **Васильев, В.Ю.** Влияние периндоприла и амлодипина на суточный профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и различной солечувствительностью / **В.Ю. Васильев**, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова // Российский национальный конгресс кардиологов (21-23 сентября 2023 г., г. Москва) : сборник тезисов. – Москва, 2023. – С. 141.

28. **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. (Перечень ВАК)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АК - дигидропиридиновый антагонист медленных кальциевых каналов

ао - аорта

Var АД – вариабельность

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СПАД – суточный профиль артериального давления

СР – солерезистентные

артериального давления

д – дневное время

ДАД – диастолическое артериальное давление

иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИАУ – индекс аугментации

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – размер левого предсердия

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

н – ночное время

ОТС – относительная толщина стенок

ПАД – пульсовое артериальное давление

с - сутки

СрАД – среднее гемодинамическое артериальное давление

СЧ – солечувствительные

СУП АД – скорость утреннего подъема артериального давления

ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЦАД – центральное аортальное давление

ЦУ АД – целевой уровень артериального давления

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ААСI – индекс артериальной жесткости

dP/dt – максимальная скорость нарастания артериального давления

tOB - время распространения отраженной волны

VПВ_{ао} – время распространения пульсовой волны в аорте