

Скибицкий В. В., Киселёв А. А., Фендрикова А. В.  
ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К СОЛИ

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, хронофармакотерапия, солечувствительность, артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа

**Ссылка для цитирования:** Скибицкий В. В., Киселёв А. А., Фендрикова А. В.  
Эффективность хронофармакотерапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью  
с сохраненной фракцией выброса и различной чувствительностью к соли. Кардиология. 2018;58(8):12–19

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценка влияния хронофармакотерапии на показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ в зависимости от солечувствительности больных СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) на фоне АГ и СД 2 типа. **Материалы и методы.** Включено 130 пациентов с АГ, СД 2 типа и СНсФВ (81 женщина и 49 мужчин), медиана возраста – 59 (38-72) лет. Больные были разделены на 2 группы: солечувствительные (группа 1) и солерезистентные (группа 2), затем была проведена рандомизация в 2 подгруппы с различным вариантом терапии: утром рамиприл и индапамид-ретард, вечером амлодипин (подгруппы 1А и 2А) и вечером рамиприл, а утром индапамид-ретард и амлодипин (подгруппы 1Б и 2Б). Исходно и через 24 недели антигипертензивной терапии проводилось ЭхоКГ исследование с оценкой основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, тест 6-мин ходьбы для определения функционального состояния пациентов. **Результаты.** Через 24 недели во всех подгруппах наблюдалась статистически значимая положительная динамика ЭхоКГ показателей. В группе солечувствительных пациентов прием иАПФ вечером и тиазидного диуретика + БМКК утром обеспечивал статистически значимо более выраженное снижение большинства параметров ремоделирования миокарда ЛЖ по сравнению с приемом иАПФ + тиазидного диуретика утром и БМКК вечером. У солерезистентных пациентов отмечались сопоставимые позитивные изменения ЭхоКГ показателей на фоне обоих режимов дозирования в течение суток. На фоне проведенного лечения независимо от солечувствительности и режима дозирования в течение суток регистрировалось недостоверное и сопоставимое увеличение дистанции теста 6-мин ходьбы. **Заключение.** У солечувствительных пациентов с СНсФВ на фоне АГ и СД 2 типа применение иАПФ перед сном обеспечивало статистически более значимое регрессирование параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ по сравнению с утренним приемом. В группе солерезистентных пациентов эффективность обоих режимов дозирования в течение суток оказалась сопоставимой.

Skibitsky V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A. V.  
Kuban State Medical University, Sedina str. 4, Krasnodar, Russia 350063

## EFFECTIVENESS OF CHRONOPHARMACOTHERAPY IN SALT-SENSITIVE AND SALT-RESISTANT PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION

**KEYWORDS:** CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION, CHRONOPHARMACOTHERAPY, SALT-RESISTANT, ARTERIAL HYPERTENSION, TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**For citation:** Skibitsky V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A. V. Effectiveness of chronopharmacotherapy in salt-sensitive and salt-resistant patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction. *Kardiologiya*. 2018;58(8):12–19

### SUMMARY

The *aim* of the study was to evaluate the influence of chronopharmacotherapy on the indices of the structural and functional state of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) considering of salt-sensitivity. **Materials and methods.** Included 130 patients with uncontrolled AH, type 2 diabetes and HFpEF (81 women and 49 men), median age – 59 (38-72) years. Patients were divided into 2 groups: salt-sensitive (group 1) and salt-resistant (group 2), and then randomized to 2 subgroups depending on the treatment option: morning ramipril and indapamide retard, in the evening amlodipine (subgroup 1A and 2A) or in the evening ramipril, in the morning indapamide-retard and amlodipine (subgroup 1B and 2B). Initially and after 24 weeks of antihypertensive therapy, an echocardiographic study was carried out with an assessment of the main indicators of the structural and functional state of the left ventricular (LV) myocardium, a 6-minute walk test for determining the functional state of patients. **Results.** After 24 weeks in all subgroups there was a reliable positive dynamics of echocardiographic indicators. In the group of salt-sensitive patients, the reception of the angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) in the evening and thiazide diuretic (TD) + calcium antagonists (AC) in the

morning provided a significantly more significant reduction in the majority of LV myocardial remodeling parameters compared with the administration of ACE inhibitor + TD in the morning and AK in the evening. In the case of salt-resistant patients, comparable positive changes in echocardiographic indicators were noted against the background of both dosing regimens during the day. Against the background of the treatment, irrespective of the salt sensitivity and dosing regimen, an unreliable and comparable increase in the distance of the 6-minute walk test was recorded during the day. *Conclusion.* In salt-sensitive patients with AH, type 2 diabetes and HFpEF, the use of ACE inhibitor before bedtime provided significantly more significant regression of the parameters of the structural and functional state of LV myocardium compared with the morning reception. In the group of salt-resistant patients, the efficacy of both dosing regimens during the day was comparable.

**В** настоящее время ведение пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) является одной из самых спорных и актуальных проблем. Известно, что ключевую роль в формировании данного варианта СН играет неконтролируемая АГ [1, 2]. Так, согласно результатам исследования ЭПОХА-ХСН, СНсФВ диагностируется у 78% больных с АГ [3].

Другим важным фактором развития и прогрессирования СНсФВ является СД 2 типа, который диагностируется в 15,9% случаев у пациентов с симптомами СН [4]. Наличие СД 2 типа сопровождается значимыми метаболическими и энергетическими изменениями миокарда ЛЖ, определяющими нарушение его диастолической функции и возникновение СНсФВ [5].

Вполне закономерно, что сочетание АГ и СД 2 типа существенно увеличивает риск развития гипертрофии ЛЖ, интерстициального фиброза и, как результат, приводит к нарушению активной и пассивной релаксации миокарда, играющей важную роль в основе формирования СНсФВ [4, 6]. Так, результаты ряда крупных исследований продемонстрировали, что при АГ, сочетанной с СД 2 типа, частота выявления структурно-функциональных нарушений миокарда и клинических проявлений СН увеличивается в 4–8 раз [4, 7].

Важным условием предотвращения развития и прогрессирования данного варианта СН является эффективный контроль АГ и СД 2 типа, достижение целевого уровня АД и гликированного гемоглобина, регрессирования ремоделирования и диастолических нарушений миокарда ЛЖ [1].

Вместе с тем, на пути достижения данных целей практикующий врач достаточно часто встречается с трудностями, связанными со многими факторами, например, с необходимостью назначения политерапии и низкой приверженностью пациентов, высокой вариабельностью АД в течение суток, наличием коморбидных состояний и заболеваний. В последние десятилетия достаточно много внимания уделяется такому фактору, как солечувствительность (увеличение АД в ответ на повышенное потребление поваренной соли) [8]. Солечувствительные пациенты, как правило, имеют более высокий уровень АД по сравнению с солерезистентными больными, что способствует быстрому развитию структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ, повреждению почечной паренхимы,

увеличению жесткости сосудистой стенки [9, 10]. Кроме того, сама по себе солечувствительность ассоциирована с активацией множества патогенетических механизмов, способствующих формированию СНсФВ [11].

Важно и то, что у пациентов с АГ и СД 2 типа достаточно часто регистрируется недостаточное снижение АД в ночные часы. Как известно, патологические изменения суточного профиля АД также тесно взаимосвязаны с ремоделированием миокарда и нарушением его диастолической функции. В этой связи достаточно перспективным представляется использование хронотерапевтического подхода для достижения оптимального антигипертензивного и органопротективного эффектов, позитивные результаты применения которого у пациентов с АГ продемонстрированы в ряде исследований [12]. Вместе с тем возможности хронофармакотерапии у больных СНсФВ на фоне АГ и СД 2 типа, в том числе при различной солечувствительности, практически не изучены.

В связи с этим цель нашего исследования – оценка влияния хронофармакотерапии на показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ в зависимости от солечувствительности больных СНсФВ на фоне АГ и СД 2 типа.

## Материалы и методы

В исследование было включено 130 пациентов с СНсФВ, АГ и СД 2 типа, медиана возраста которых составила 59 (38–72) лет. Критерии включения: наличие АГ, терапия которой была недостаточно эффективна, СД 2 типа без инсулинотерапии, СНсФВ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Терапия АГ считалась недостаточно эффективной, если на фоне предшествующего лечения уровень АД был  $\geq 140/90$  мм рт. ст.

Не включались пациенты, имевшие хотя бы один из следующих критериев: ОКС, суточный профиль АД с избыточным его снижением в ночные часы (тип «over – dipper»), ИМ и/или геморрагический/ишемический инсульт в анамнезе, вторичные АГ, стенокардия напряжения III–IV ФК, сложные нарушения ритма и проводимости, ХСН с ФВ менее 50%, пороки сердца, хроническая болезнь почек 3б–5 стадий, соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время.

В результате в исследование были включены больные с 1–2-й достигнутой степенью АГ на фоне предшествующей двух- или трехкомпонентной терапии. Тяжесть СН соответствовала II ФК (по NYHA), без признаков задержки жидкости и необходимости в назначении петлевых диуретиков. Все пациенты получали пероральные сахароснижающие препараты.

Солечувствительность оценивали с помощью пробы В.И. Харченко [13], на основании которой были сформированы 2 группы: солечувствительные (группа 1, n = 67) и солерезистентные (группа 2, n = 63) больные.

В каждой группе пациенты были рандомизированы методом случайных чисел и распределены в подгруппы А и Б, в которых применялись разные варианты антигипертензивной терапии. Больные в подгруппе А (1А – солечувствительные и 2А – солерезистентные) принимали утром иАПФ рамиприл (хартил, EGIS) 10 мг и тиазидоподобный диуретик (ТД) индапамид-ретард (арифон ретард, Servier) 1,5 мг, а вечером БМКК (АК) амлодипин (нормодипин, Gedeon Richter) 10 мг. Пациенты подгруппы Б (1Б – солечувствительные и 2Б – солерезистентные) получали вечером иАПФ рамиприл (хартил, EGIS) 10 мг, а утром ТД индапамид-ретард (арифон ретард, Servier) 1,5 мг и АК амлодипин (нормодипин, Gedeon Richter) 10 мг. Через 4 недели оценивали частоту достижения целевого уровня офисного АД. При недостаточной эффективности терапии проводилась смена времени приема рамиприла и амлодипина, еще через 4 недели осуществлялась повторная оценка АД и в случае недостижения целевого уровня АД пациент исключался из дальнейшего наблюдения.

Всем больным, достигшим в течение 8 недель целевого уровня АД (снижение САД ниже 140 мм рт. ст. и ДАД ниже 85 мм рт. ст. [3]), исходно и через 6 месяцев проводилось ЭхоКГ исследование с определением конечного систолического размера (КСР) ЛЖ и конечного диастолического размера (КДР), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ, ФВ ЛЖ, массы миокарда (ММ) ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). На основании показателей ЭхоКГ рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС) и выделяли эксцентрическую гипертрофию (ЭГ), концентрическую гипертрофию (КГ) и концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ. Кроме того, оценивались показатели диастолической функции ЛЖ: максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения (пик Е), максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (пик А), коэффициент Е/А, время изоволюметрического расслабления (IVRT), время замедления раннего диастолического кровотока (DT). На основании полученных результатов, согласно современным рекомендациям, выделяли

гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции ЛЖ [14].

Исходно и через 24 недели всем пациентам проводился тест 6-мин ходьбы для оценки тяжести ХСН [1].

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

### Результаты

На момент включения в исследование солечувствительные и солерезистентные пациенты по основным клиническим и ЭхоКГ показателям статистически значимо не различались (табл. 1 и 2).

Комбинированная фармакотерапия сопровождалась достижением целевого уровня АД у большинства пациентов независимо от солечувствительности и варианта назначения препаратов в течение суток. Так, через 24 недели лечения целевые значения АД были зарегистрированы в подгруппе 1А у 31 (91%), в подгруппе 1Б – у 31 (94%), в подгруппе 2А – у 30 (98%), в подгруппе 2Б – у 30 (94%) больных. Пациенты, не достигшие целевого уровня АД, исключались из дальнейшего наблюдения.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Параметры	Солечувствительные пациенты (группа 1, n=67)	Солерезистентные пациенты (группа 2, n=63)
Возраст, годы	62 (39–78)	57 (38–74)
Длительность АГ, годы	15 (9–16,5)	12 (8,5–14)
Длительность СД, годы	8 (3–11)	6 (4,5–10)
Число мужчин, n (%)	20 (29,8)	27 (42,9)
Число женщин, n (%)	47 (70,2)	36 (57,1)
Офисное САД, мм рт. ст.	168 (154–176)	161 (152–168)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	104 (9–111)	98 (93–104)
ЧСС, уд/мин.	87 (82–90)	82 (78–86)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,4 (30,1–36,3)	31,1 (29,7–34,1)
НbA1, %	6,8 (5,7–7,1)	6,5 (5,5–6,8)

ЧСС – число сердечных сокращений, НbA1 – гликозилированный гемоглобин.

**Таблица 2.** Основные эхокардиографические показатели у больных СНсФВ на фоне АГ и СД 2 типа в зависимости от солечувствительности на момент включения в исследование

Показатель	Солечувствительные пациенты (n=67)	Солерезистентные пациенты (n=63)	P
КДР, мм	54 (47–58)	57 (48–61)	нд
КСР, мм	38 (29–40)	36 (31–42)	нд
ТЗС ЛЖ, мм	11 (10–13)	11 (10–13)	нд
ТМЖП, мм	11 (10–12)	11 (10–13)	нд
ФВ ЛЖ, %	57 (52–62)	58 (54–64)	нд
ММАЖ, г	260 (247–269)	261 (248–274)	нд
ИММАЖ, г/м <sup>2</sup>	155 (141–159)	158 (140–166)	нд
Е/А	0,85 (0,81–1,02)	0,87 (0,84–0,98)	нд
DT, мс	233 (215–246)	229 (213–240)	нд
IVRT, мс	130 (117–139)	131 (112–139)	нд

Е/А – отношение максимальной скорости раннего пика диастолического наполнения ЛЖ (Е) и максимальной скорости трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (А); DT – время замедления раннего диастолического заполнения ЛЖ; IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ; p – достоверность различия показателей у солечувствительных и солерезистентных больных; нд – недостоверно.

В подгруппах солечувствительных больных на фоне терапии регистрировалась статистически значимая позитивная динамика большинства ЭхоКГ показателей (табл. 3). Вместе с тем вечерний прием иАПФ и утренний ТД и АК обеспечивал статистически значимое улучшение практически всех исследуемых параметров (за исключением DT), тогда как комбинация, включавшая иАПФ, назначенный утром, только улучшение КДР, ММ и ИММАЖ, соотношения Е/А и IVRT (табл. 3).

Более того, при сравнении результатов ЭхоКГ исследования через 24 недели наблюдения оказалось, что в подгруппе 1Б назначение иАПФ перед сном, а ТД и АК утром

сопровождалось достоверной ( $p < 0,05$ ) положительной динамикой большинства показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ по сравнению с альтернативным режимом (подгруппа 1А) (табл. 3).

В подгруппах 2А и 2Б (солерезистентные пациенты) оба варианта назначения в течение суток антигипертензивных препаратов обеспечивали статистически значимое и практически сопоставимое улучшение параметров ремоделирования и диастолической функции миокарда ЛЖ (табл. 4). В то же время нельзя не отметить, что на фоне приема иАПФ перед сном, а ТД и АК утром регистрировался несколько более выраженный регресс

**Таблица 3.** Показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у солечувствительных пациентов до и через 24 недели терапии

Вариант терапии	иАПФ +ТД утром и АК вечером, (подгруппа 1А, n=31)			иАПФ вечером и ТД+АК утром, (подгруппа 1Б, n=31)			pΔ1А-1Б
	Исходно	Через 24 недели	Δ А%	Исходно	Через 24 недели	Δ Б%	
КДР, мм	53 (47–58)	47 (43–49)	-11,2*	55 (48–58)	45 (44–49)	-18,7*	p<0,024
КСР, мм	37 (29–38)	33 (31–37)	-10,2	38 (35–40)	32 (30–35)	-15,7*	p<0,021
ТЗС ЛЖ, мм	11 (10–13)	10 (9–11)	-9,1	11 (11–12)	9 (9–10)	-18,5*	p<0,001
ТМЖП, мм	11 (10–12)	10,5 (9–11)	-4,4	11 (10–12)	9 (9–10)	-18,6*	p<0,001
ФВ ЛЖ, %	58 (55–62)	59 (56–64)	1,8	56 (52–58)	61 (58–64)	9,1*	p<0,038
ММАЖ, г	262 (249–269)	231 (220–239)	-11,9*	259 (247–265)	220 (217–232)	-15,7*	p<0,006
ИММАЖ, г/м <sup>2</sup>	158 (149–157)	129 (123–132)	-18,3*	153 (141–159)	125 (116–129)	-18,5*	нд
Е/А	0,84 (0,81–0,95)	0,99 (9,2–1,14)	15,2*	0,86 (0,83–10,20)	1,14 (9,9–1,22)	32,1*	p<0,012
DT, мс	231 (217–235)	209 (206–214)	-9,3	234 (215–246)	208 (196–214)	-11,3	нд
IVRT, мс	128 (117–138)	109 (103–116)	-14,9*	132 (118–139)	104 (96–117)	-21,2*	p<0,025

ΔА% – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в подгруппе 1А; ΔБ% – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в подгруппе 1Б; \* -  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; pΔ1А-1Б -достоверность различий степени изменения показателей через 24 недели терапии у солечувствительных пациентов в обеих подгруппах; нд – недостоверно.

**Таблица 4.** Показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у солерезистентных пациентов до и через 24 недели терапии

Вариант терапии	иАПФ +ТД утром и АК вечером, (подгруппа 2А, n=30)			иАПФ вечером и ТД+АК утром, (подгруппа 2Б, n=30)			pΔ2А-2Б
	Исходно	Через 24 недели	Δ А%	Исходно	Через 24 недели	Δ Б%	
КДР, мм	56 (48–59)	47 (43–50)	–16,7*	58 (49–61)	48 (41–52)	–17,3*	нд
КСР, мм	37 (33–41)	33 (30–36)	–10,9*	36 (31–42)	31 (28–35)	–13,4*	нд
ТЗС ЛЖ, мм	11 (10–13)	10 (9–10)	–9,2	11 (10–12)	9 (9–10)	–18,3*	p<0,001
ТМЖП, мм	11 (10–12)	9 (9–11)	–18,1*	11,5 (10–13)	9 (9–10)	–21,8*	нд
ФВ ЛЖ, %	57 (56–64)	60 (57–64)	5,1	58 (54–60)	64 (58–69)	10,2*	p<0,001
ММЛЖ, г	258 (248–269)	225 (214–233)	–12,6*	263 (253–274)	228 (219–235)	–13,2*	нд
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	160 (142–167)	127 (113–132)	–20,4*	158 (140–162)	123 (111–128)	–22,2*	нд
Е/А	0,87 (0,84–0,95)	1,09 (0,93–1,12)	25,4*	0,89 (0,85–0,99)	1,13 (1,02–1,16)	27,3*	нд
DT, мс	229 (213–239)	209 (191–228)	–8,8	231 (215–241)	207 (194–224)	–10,1	нд
IVRT, мс	133 (112–140)	109 (92–121)	–18,1*	130 (117–139)	105 (94–119)	19,4*	нд

ΔА% – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в подгруппе 2А; ΔБ% – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в подгруппе 2Б; \* - p<0,05 – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; pΔ2А-2Б -достоверность различий степени изменения показателей через 24 недели терапии у солечувствительных пациентов в обеих подгруппах; нд – недостоверно.

**Таблица 5.** Число пациентов с различными типами диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у солечувствительных и солерезистентных больных на фоне фармакотерапии

Тип диастолической дисфункции	иАПФ+ТД утром и АК вечером		иАПФ вечером, ТД и АК утром	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
Солечувствительные пациенты				
Нормальная ДФЛЖ	7	10	8	12
«Гипертрофический» тип	19	17	16	14
«Псевдонормальный» тип	5	4	7	5
Солерезистентные пациенты				
Нормальная ДФЛЖ	10	13	8	12
«Гипертрофический» тип	16	13	17	14
«Псевдонормальный» тип	4	4	5	4

ДФ – диастолическая функция.

ЭхоКГ показателей, хотя различия оказались недостоверны (за исключением ТЗС ЛЖ и ФВ ЛЖ).

В группе солечувствительных пациентов независимо от режима дозирования наблюдалось достоверное увеличение числа больных с нормальной геометрией ЛЖ и уменьшение – с концентрической гипертрофией ЛЖ (рис. 1).

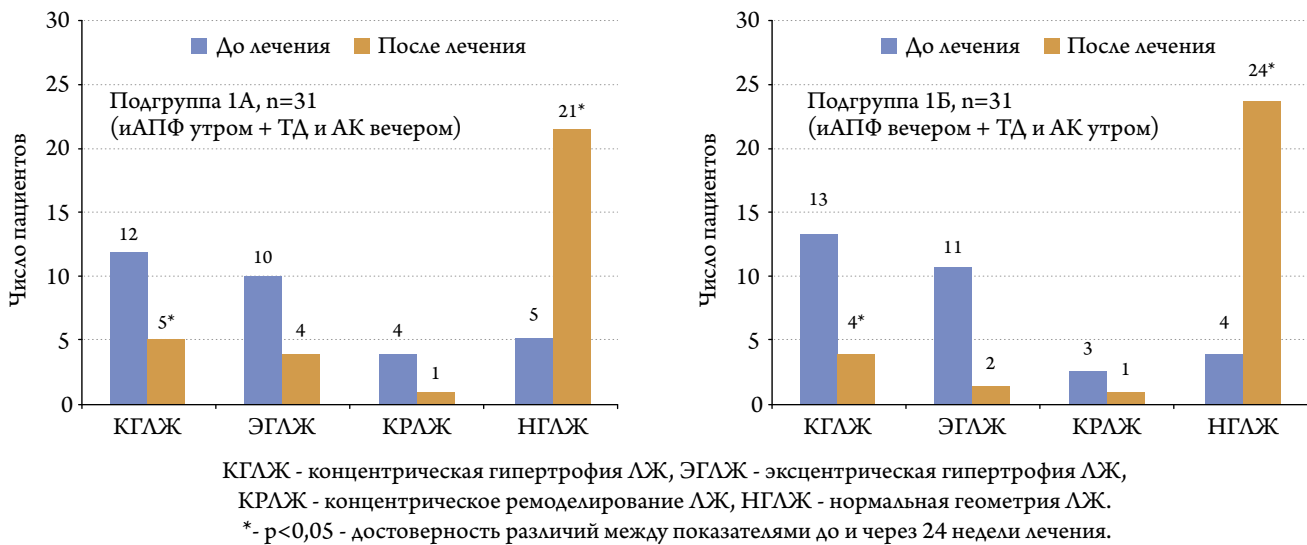
При солерезистентности регистрировалось статистически значимое уменьшение числа лиц с концентрической гипертрофией ЛЖ на фоне вечернего приема рамиприла (подгруппа 2Б). В то же время достоверное увеличение числа пациентов с нормальной геометрией ЛЖ наблюдалось независимо от времени назначения иАПФ (рис. 2).

Несмотря на статистически значимое улучшение через 24 недели лечения основных показателей диастолической

функции миокарда ЛЖ, независимо от варианта назначения препаратов в течение суток и солечувствительности, число пациентов с различными типами диастолической дисфункции ЛЖ достоверно не менялось (табл. 5).

Терапия сопровождалась улучшением переносимости физических нагрузок, что проявлялось увеличением расстояния, преодолеваемого при проведении теста 6-мин ходьбы. В подгруппе 1А исходно и через 24 недели лечения дистанция ходьбы составила соответственно 502 (419-527) и 515 (464-528) м, в подгруппе 1Б – 497 (422-525) и 511 (472-530) м, в подгруппе 2А – 513 (425-519) и 515 (459-523) м, в подгруппе 2Б – 508 (417-520) и 515 (476-530) м. Статистически значимая разница между группами не отмечалась.

Таким образом, в группе солечувствительных пациентов применение иАПФ вечером, а ТД и АК утром обеспе-



**Рисунок 1.** Изменение числа солевчувствительных больных СНсФВ на фоне АГ и СД 2 типа с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ через 24 недели лечения

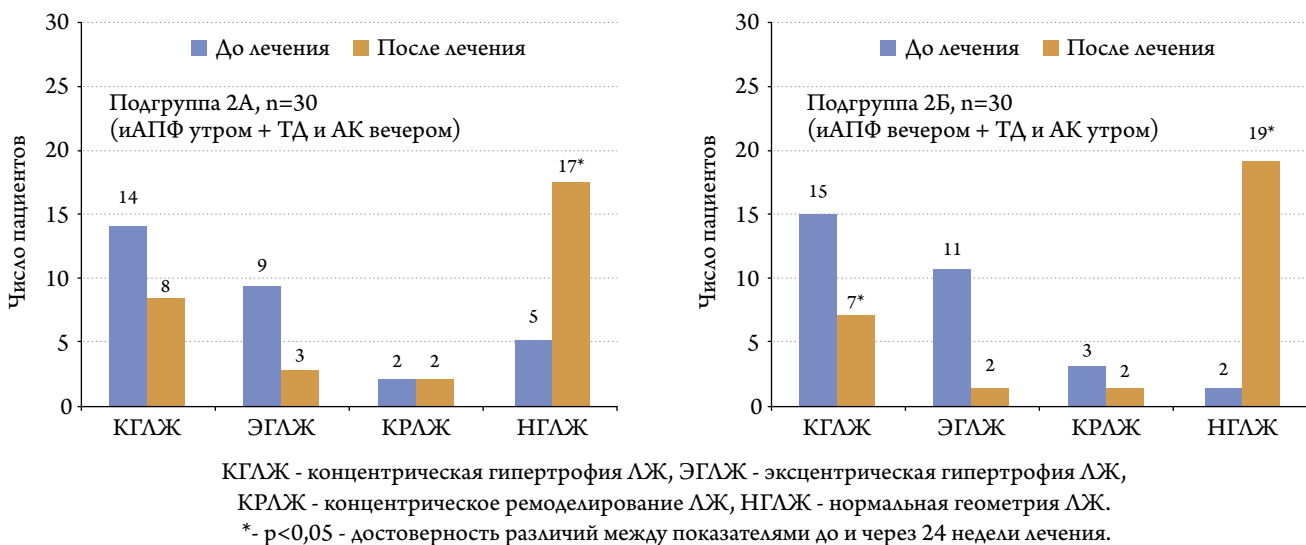
чивало статистически значимо более выраженные положительные изменения большинства показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ по сравнению с альтернативным режимом назначения антигипертензивных препаратов. В группе солерезистентных пациентов оба варианта терапии сопровождались сопоставимой позитивной динамикой ЭхоКГ параметров, свидетельствующей о регрессировании гипертрофии и улучшении диастолической функции миокарда ЛЖ.

## Обсуждение

Известно, что основными патогенетическими механизмами формирования СНсФВ являются гипертрофия и интерстициальный фиброз миокарда, которые, как правило, имеют место у пациентов с АГ и СД 2 типа [5].

Кроме того, результаты ряда экспериментальных и клинических работ продемонстрировали, что развитие патологических изменений коллагенового матрикса миокарда, определяющих формирование СНсФВ, может быть тесно взаимосвязано с наличием солевчувствительности [10, 11].

С другой стороны, ремоделирование и диастолическая дисфункция миокарда в значительной мере обусловлены высокой активностью РААС, которая, как известно, изменяется в течение суток [15, 16]. В последние годы все больше внимания уделяется возможности назначения лекарственных препаратов, в частности, блокаторов РААС, в различное время суток с учетом циркадных ритмов ее активности. В этой связи полученные нами данные об эффективности хронофармакотерапии с учетом солевчувствительности у больных СНсФВ на фоне АГ и СД 2



**Рисунок 2.** Изменение числа солерезистентных больных СНсФВ на фоне АГ и СД 2 типа с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ через 24 недели лечения

типа может представлять не только научный, но и практический интерес.

В нашем исследовании динамика ЭхоКГ показателей на фоне применения двух вариантов назначения в течение суток антигипертензивных препаратов различалась у солечувствительных и солерезистентных пациентов. Оказалось, что при наличии солечувствительности применение иАПФ перед сном, а ТД и АК утром обеспечивает более значимые позитивные изменения показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ по сравнению с альтернативным вариантом терапии. Данные результаты можно отчасти объяснить статистически значимым улучшением параметров суточного мониторирования АД на фоне хронофармакотерапии, особенно в подгруппе 1Б, что было продемонстрировано нами ранее [17]. Хорошо известно, что уменьшение не только среднесуточных, дневных и ночных значений САД и ДАД, но и времени нагрузки давлением, вариабельности АД способствует регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ [18]. Следовательно, более выраженная динамика данных показателей при назначении рамиприла вечером по сравнению с утренним приемом могла способствовать вышеописанному позитивному ЭхоКГ изменению.

В то же время нельзя не учитывать и суточные колебания активности РААС, особенно тканевой, которые различаются в зависимости от солечувствительности. Считается, что у солечувствительных пациентов пик активности РААС приходится на ночные и ранние утренние часы [19]. Можно полагать, что назначение рамиприла перед сном в данной ситуации позволяет максимально «подавить» неблагоприятные эффекты РААС. Более того, один из важных механизмов действия иАПФ – ингибирование реабсорбции натрия. В свою очередь, реабсорбция натрия рассматривается как пусковой фактор повышения АД у солечувствительных больных, регулируемый интратканевой РААС [20, 21]. Вероятно, применение иАПФ вечером может сопровождаться и натрийуретическим эффектом, способствовать уменьшению объем-зависимой нагрузки на миокард и регрессу структурно-функциональных изменений ЛЖ. Наконец, у солечувствительных лиц отмечается высокая активность матричной металлопептидазы-15 фибробластов, ассоциированной с развитием миокардиального фиброза и диастолической дисфункции [11]. Кроме того, блокаторы РААС могут нивелировать неблагоприятные эффекты данной эндопептидазы, что также отчасти объясняет полученные нами результаты.

Следует иметь в виду и позитивное влияние на ремоделирование миокарда ТД и АК. Как индапамид-ретард, так и амлодипин доказанно уменьшают выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, причем, по данным некоторых исследований, этот эффект реализуется независимо от времени приема препаратов в течение суток [12].

Изменение показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ в подгруппах солерезистентных пациентов было несколько иным. Независимо от времени назначения в течение суток разных компонентов комбинированной терапии регистрировался статистически значимый регресс большинства из них. Можно полагать, что данный результат обусловлен, во-первых, сопоставимым антигипертензивным эффектом используемых вариантов фармакотерапии [17]. Во-вторых, считается, что при солерезистентности активность РААС в течение суток существенно не меняется, лишь незначительно возрастая в предутренние часы, поэтому время приема иАПФ не определяет выраженность ремоделирования миокарда [22]. Вероятно, в этом случае улучшение ЭхоКГ показателей обусловлено антиремоделирующими свойствами каждого из компонентов комбинаций: блокатора РААС, ТД и АК [23–25]. Кроме того, применение рамиприла и амлодипина сопровождается, как известно, позитивными метаболическими эффектами (улучшением утилизации глюкозы периферическими тканями, уменьшением уровня инсулина), способствующими частичному нивелированию неблагоприятного влияния инсулинорезистентности и гиперинсулинемии на диастолическую функцию миокарда ЛЖ.

## **Заключение**

Таким образом, у пациентов с СНсФВ, АГ и СД 2 типа эффективность влияния комбинированной фармакотерапии на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ может различаться в зависимости от солечувствительности и времени назначения в течение суток антигипертензивных препаратов. У солечувствительных больных назначение в составе комбинированной терапии иАПФ вечером, а ТД и АК утром может оказаться предпочтительнее альтернативного режима дозирования, поскольку обеспечивает более значимый регресс ЭхоКГ показателей, характеризующих выраженность гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. В то же время у солерезистентных лиц антиремоделирующий эффект фармакотерапии не зависит от времени приема антигипертензивных средств. Таким образом, использование хронофармакотерапевтического подхода с учетом солечувствительности в лечении больных СНсФВ на фоне АГ и СД 2 типа может обеспечить улучшение структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и, возможно, будет способствовать предупреждению или замедлению прогрессирования СН.

**Ограничения проведенного исследования:**  
*открытый характер, относительно небольшое число пациентов в группах.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграббекова Ю. Л., Васюк Ю. А. и др. Хроническая СН (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (1):3–40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (1):3–40.] DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37 (27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
3. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галевич А. С. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II). Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (3):112–5. [Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – Data of AGE-CHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006;7 (1):112–5.]
4. Фомин И. В. Хроническая СН в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8):7–13. [Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13.] DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
5. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71 (3):339–51. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.019
6. Арутюнов Г. П., Драгунов Д. О., Арутюнов А. Г., Соколова А. В., Кильдюшов Е. М., Негребецкий В. В. и др. Влияние уровня общего натрия, депонированного в миокарде, на его жесткость. Терапевтический архив. 2017;89 (1):32–7. [Arutyunov G. P., Dragunov D. O., Sokolova A. V., Papyshov I. P., Kildyushov E. M., Negrebetsky V. V. et al. The effect of the level of total sodium deposited in the myocardium on its stiffness. Therapeutic archive. 2017;89 (1):32–7.]
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373 (22):2117–28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
8. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Троицкая Е. А. Потребление поваренной соли и АГ: есть ли основания для смены позиций? Кардиология. 2013;53 (11):75–83. [Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Troitskaya E. A. Consumption of salt and hypertension: is there any reason to change positions? Kardiologiya. 2013;53 (11):75–83]
9. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. Adv Exp Med Biol. 2017;956:61–84. DOI:10.1007/5584\_2016\_147
10. Yamamoto M, Ishizu T, Seo Y, Suto Y, Sai S, Xu D et al. Tenebligiptin Prevents Cardiomyocyte Hypertrophy, Fibrosis, and Development of Hypertensive Heart Failure in Dahl Salt-Sensitive Rats. Journal of Cardiac Failure. 2018;24 (1):53–60. DOI:10.1016/j.cardfail.2017.09.001
11. Yim J, Cho H, Rabkin SW. Gene expression and gene associations during the development of heart failure with preserved ejection fraction in the Dahl salt sensitive model of hypertension. Clinical and Experimental Hypertension. 2018;40 (2):155–66. DOI:10.1080/10641963.2017.1346113
12. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH, Fabbian F et al. Administration-Time Differences in Effects of Hypertension Medications on Ambulatory Blood Pressure Regulation. Chronobiology International. 2013;30 (1–2):280–314. DOI:10.3109/07420528.2012.709448
13. Харченко В. И., Люсов В. А., Рифай М. А. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. Терапевтический архив. 1984;56 (12):48–55. [Kharchenko V. I., Lusov V. A., Rifai M. A. Salt, water stress and water-sodium metabolism in patients with essential hypertension. Therapeutic archive. 1984;56 (12):48–55]
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsson T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29 (4):277–314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011
15. Domínguez-Vias G, Aretxaga-Maza G, Prieto I, Luna J de D, De Gasparo M, Ramírez-Sánchez M. Diurnal opposite variation between angiotensinase activities in photo – neuro – endocrine tissues of rats. Chronobiology International. 2017;34 (9):1180–6. DOI:10.1080/07420528.2017.1354871
16. Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin – angiotensin system in the kidney. Hypertension Research. 2017;40 (5):413–22. DOI:10.1038/hr.2016.166
17. Скибицкий В. В., Киселев А. А., Фендрикова А. В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа. Проблемы Женского Здоровья. 2016;11 (4):15–24. [Skibitsky V. V., Kiselev A. A., Fendrikova A. V. The effectiveness of combination antihypertension therapy with considering the phenomenon of salt-sensitivity in patients with uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. Problems of women health. 2016;11 (4):15–24]
18. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-Time Ambulatory BP Is an Independent Prognostic Marker of CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28 (9):2802–11. DOI:10.1681/ASN.2016111186
19. Isobe-Sasaki Y, Fukuda M, Ogiyama Y, Sato R, Miura T, Fuwa D et al. Sodium balance, circadian BP rhythm, heart rate variability, and intrarenal renin-angiotensin-aldosterone and dopaminergic systems in acute phase of ARB therapy. Physiological Reports. 2017;5 (11):e13309. DOI:10.14814/phy2.13309
20. Culver S, Li C, Siragy HM. Intrarenal Angiotensin-Converting Enzyme: the Old and the New. Current Hypertension Reports [Интернет]. 2017 [цитируется по 10 июнь 2018 г.];19 (10). DOI:10.1007/s11906-017-0778-2
21. Pavlov TS, Levchenko V, Ilatovskaya DV, Moreno C, Staruschenko A. Renal sodium transport in renin-deficient Dahl salt-sensitive rats. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System [Интернет]. 2016 [цитируется по 10 июнь 2018 г.];17 (3). DOI:10.1177/1470320316653858
22. Garg R, Sun B, Williams J. Effect of Low Salt Diet on Insulin Resistance in Salt-Sensitive Versus Salt-Resistant Hypertension Novelty and Significance. Hypertension. 2014;64 (6):1384–7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03880
23. Bitarova ZV, Remizov OV, Astakhova ZT. Effect of ACE inhibitor and receptor antagonist of type 1 angiotensin II on hemodynamics and morpho-functional parameters of the heart in patients with heart failure on a background of coronary heart disease combined with type 2 diabetes. Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik. 2017;24 (3):11–6. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-3-11-16
24. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. American Journal of Hypertension. 2015;28 (12):1453–63. DOI:10.1093/ajh/hpv050
25. Pareek AK, Mehta RT, Purkait I, Grover A. Diabetic Hypertensives and Diastolic Dysfunction. JACC: Heart Failure. 2017;5(11):850–1. DOI:10.1016/j.jchf.2017.08.003

Материал поступил в редакцию 20/03/2018