

DOI: 10.26442/2075-082X\_2018.3.21-26

# Эффективность различных режимов дозирования антигипертензивных препаратов в зависимости от пола больных артериальной гипертонией, сочетанной с ишемической болезнью сердца

В.В.Скибицкий<sup>1</sup>, Е.В.Городецкая<sup>2</sup>, Е.А.Кудряшов<sup>1</sup>, А.В.Фендрикова<sup>✉1</sup>, А.В.Скибицкий<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4;<sup>2</sup>МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». 350072, Россия, Краснодар, ул. 40-летия Победы, д. 14

✉alexandra2310@rambler.ru

**Цель исследования** – оценить влияние разных режимов дозирования комбинированной антигипертензивной терапии с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла или блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана на суточный профиль артериального давления (АД) у больных артериальной гипертонией в сочетании со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от пола.

**Материал и методы.** Обследованы 198 пациентов (100 женщин и 98 мужчин) с артериальной гипертонией 2-й степени в сочетании со стабильной стенокардией II функционального класса. У больных обоих полов оценивалась эффективность 3 вариантов антигипертензивной терапии – комбинации метопролола сукцинат/гидрохлоротиазид + зофеноприл или валсартан 160 мг однократно либо валсартан 80 мг 2 раза в сутки. Исходно и через 24 нед проводилось суточное мониторирование АД.

**Результаты.** Среди мужчин целевой уровень (ЦУ) АД чаще достигался при приеме зофеноприла, чем валсартана 1 раз в сутки (90,9% против 61,8%;  $p < 0,05$ ). Достижение ЦУ АД у женщин отмечалось более часто при двукратном назначении валсартана, чем зофеноприла (91,7% против 70,3%;  $p < 0,05$ ). На терапии, включавшей валсартан 1 раз в сутки, ЦУ АД чаще достигался у женщин, чем у мужчин (87,1% против 61,8% соответственно;  $p < 0,05$ ). В группах, получавших валсартан 2 раза в сутки, число женщин и мужчин, достигших ЦУ АД, оказалось сопоставимым (91,7% против 81,8% соответственно;  $p > 0,05$ ). Независимо от назначения зофеноприла или валсартана у всех больных наблюдались позитивные сдвиги в суточных профилях АД. На терапии валсартаном увеличилось число пациенток с профилем dipper и уменьшилось с профилем non-dipper, а среди мужчин – возросло число больных с профилем dipper только на терапии зофеноприлом и валсартаном 2 раза в сутки.

**Выводы.** Выявлены гендерные различия в изменениях суточного профиля АД на фоне антигипертензивной терапии различными блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, гендерные различия, суточный профиль артериального давления.

**Для цитирования:** Скибицкий В.В., Городецкая Е.В., Кудряшов Е.А. и др. Эффективность различных режимов дозирования антигипертензивных препаратов в зависимости от пола больных артериальной гипертонией, сочетанной с ишемической болезнью сердца. Системные гипертензии. 2018; 15 (3): 21–26. DOI: 10.26442/2075-082X\_2018.3.21-26

## Gender differences efficiency of various dosage regimes of antihypertensive agents by patients with arterial hypertension and coronary heart disease

[Original article]

V.V.Skibitsky<sup>1</sup>, E.V.Gorodetskaya<sup>2</sup>, E.A.Kudryashov<sup>1</sup>, A.V.Fendrikova<sup>✉1</sup>, A.V.Skibitsky<sup>1</sup><sup>1</sup>Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;<sup>2</sup>Krasnodar City Clinical Emergency Hospital. 350072, Russian Federation, Krasnodar, ul. 40-letiya Pobedy, d. 14

✉alexandra2310@rambler.ru

**For citation:** Skibitsky V.V., Gorodetskaya E.V., Kudryashov E.A. et al. Gender differences efficiency of various dosage regimes of antihypertensive agents by patients with arterial hypertension and coronary heart disease. Systemic Hypertension. 2018; 15 (3): 21–26. DOI: 10.26442/2075-082X\_2018.3.21-26

**Abstract**

**Aim** – to assess the effect of different dosing regimens for combined antihypertensive therapy with the use of ACE inhibitor zofenopril or angiotensin II receptor blocker valsartan on the blood pressure (BP) profile in men and women with arterial hypertension (AH) and stable coronary heart disease (CHD).

**Materials and methods.** 198 patients (98 men and 100 women) with AH and stable CHD (stable angina of II functional class) were examined. In men and women, the effectiveness of 3 variants of antihypertensive therapy was evaluated: a combination of metoprolol succinate/hydrochlorothiazide + zofenopril or valsartan 160 mg once or valsartan 80 mg 2 times/day. Initially and 24 weeks later, 24-hour BP monitoring was performed.

**Results.** Among men, BP <140/90 mm Hg was more often achieved with zofenopril than valsartan 1 time/day (90.9% vs 61.8%;  $p < 0.05$ ). The achievement of BP <140/90 mm Hg in women was noted more often with a double appointment of valsartan than zofenopril (91.7% vs 70.3%;  $p < 0.05$ ). On therapy that included valsartan 1 time/day, BP <140/90 mm Hg was more often achieved in women than in men (87.1% vs 61.8% respectively;  $p < 0.05$ ). In the groups receiving valsartan 2 times/day, the number of women and men who reached the BP <140/90 mm Hg was comparable (91.7% vs 81.8% respectively;  $p > 0.05$ ). Regardless of the administration of zofenopril or valsartan, positive changes in the diurnal profiles of BP were observed in all patients. In valsartan therapy, the number of female with a dipper profile increased and decreased with the profile of the non-dipper, and among men, the number of patients with a dipper profile increased only with zofenopril and valsartan 2 times/day.

**Conclusions.** There were revealed gender differences in the changes of results of 24-hour BP monitoring against the background of antihypertensive therapy with various blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with AH and CHD.

**Key words:** arterial hypertension, coronary heart disease, renin-angiotensin system blockers, gender differences, daily blood pressure profile.

**Введение**

Артериальная гипертония (АГ) является одним из главных факторов риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и часто сочетается с ней независимо от возраста, пола и этнической принадлежности больного [1–5]. Так, по данным проспективных исследований (ПРЕМЬЕРА, КОНСТАНТА) от 40 до 67% амбулаторных пациентов с АГ в ка-

честве коморбидной патологии имеют ИБС, а среди больных со стабильной стенокардией у 80% регистрируется повышенное артериальное давление (АД) [6–8]. При этом, несмотря на успехи клинической медицины, целевой уровень (ЦУ) АД не всегда достигается у таких лиц [7–9].

Причины недостаточного контроля АД при наличии коморбидной патологии весьма многообразны. Одними из таких

факторов могут быть гендерные различия в эффективности разных классов антигипертензивных препаратов, в частности блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Известно, что течение и прогрессирование кардиоваскулярных заболеваний, в том числе АГ и ИБС, несколько отличается у мужчин и женщин. Вероятно, отчасти этим можно объяснить имеющиеся противоречивые данные о результатах использования блокаторов РААС с учетом пола [10–16]. Вместе с тем эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у женщин и мужчин с АГ, сочетанной со стабильной ИБС, остается недостаточно исследованной. Кроме того, особенности влияния различных вариантов антигипертензивной терапии (АГТ) на суточный профиль АД (СПАД) в зависимости от пола у пациентов с АГ и ИБС также мало изучены [15, 16].

Не менее актуальна и проблема хронофармакотерапии, позволяющая индивидуализировать лечение кардиоваскулярной патологии у конкретного больного [10, 11]. Однако эффективность разных режимов дозирования в течение суток блокаторов РААС в зависимости от пола больных практически не изучалась. В этой связи нами была предпринята попытка оценить эффективность комбинированной АГТ, включающей ИАПФ зофеноприл или одно- и двукратный режим дозирования БРА валсартана, у женщин и мужчин с АГ, сочетанной с ИБС.

**Цель исследования** – оценить влияние различных режимов дозирования комбинированной АГТ с использованием ИАПФ зофеноприла или БРА валсартана на СПАД у больных АГ в сочетании со стабильной ИБС в зависимости от пола.

**Материал и методы**

В исследование включены 198 человек – 100 женщин (средний возраст 57,2±3,7 года) и 98 мужчин (средний возраст 59,6±3,5 года) с АГ 2-й степени, сочетанной со стабильной ИБС (стенокардия напряжения II функционального класса – ФК), госпитализированных в кардиологическое отделение №2 МБУЗ КГК БСМП Краснодара.

Критерии включения пациентов в исследование: АГ 2-й степени (рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии/Европейского общества кардиологов, 2013 г.) [3, 4], отсутствие достижения ЦУ АД на фоне предшествующей (не менее 3 мес) АГТ, стенокардия напряже-

ния II ФК [5], наличие информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения: нестабильная стенокардия, перенесенные инфаркт миокарда и/или инсульт в предшествующие 6 мес, сложные нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (по NYHA), сахарный диабет 1 и 2-го типов, симптоматическая АГ, тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы.

Исследование было проспективным сравнительным открытым рандомизированным в параллельных группах.

Для сравнительной оценки эффективности 3 вариантов комбинированной АГТ в зависимости от пола все пациенты были рандомизированы методом «конвертов» в 6 групп лечения:

- больные 1-й (37 женщин) и 4-й группы (33 мужчины) получали однократно в утренние часы комбинацию ИАПФ зофеноприла (Зокардис, «Берлин-Хеми») 30 мг, β-адреноблокатора (β-АБ) метопролола сукцината 50 мг (Беталок ЗОК, AstraZeneca) и диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) 12,5 мг (Гипотиазид, Sanofi-Synthelabo);
- пациенты 2-й (31 женщина) и 5-й группы (34 мужчины) получали однократно в утренние часы комбинацию БРА валсартана (Диован, Novartis) 160 мг, метопролола сукцината 50 мг (Беталок ЗОК, AstraZeneca) и ГХТ 12,5 мг (Гипотиазид, Sanofi-Synthelabo);
- больным 3-й (32 женщины) и 6-й группы (31 мужчина) была назначена комбинированная терапия, включавшая валсартан (Диован, Novartis) в дозе 80 мг 2 раза в день (утром и вечером), метопролола сукцинат 50 мг (Беталок ЗОК, AstraZeneca) утром и ГХТ 12,5 мг (Гипотиазид, Sanofi-Synthelabo) утром.

Эффективность стартовой терапии оценивалась через 8 нед после включения в исследование. Лечение считалось эффективным при достижении уровня АД<140/90 мм рт. ст. [3, 4]. Для пациентов 2 и 5-й групп предполагалась еще одна ступень в случае недостижения ЦУ АД – перевод на двукратный прием валсартана с последующей оценкой достигнутого уровня АД через 4 нед наблюдения. Кроме того, в течение наблюдения проводилась титрация дозы β-АБ для достижения целевых значений числа частоты сердечных сокращений 55–60 уд/мин в покое. К моменту окончания исследования средняя дозировка метопролола сукцината была сопостави-

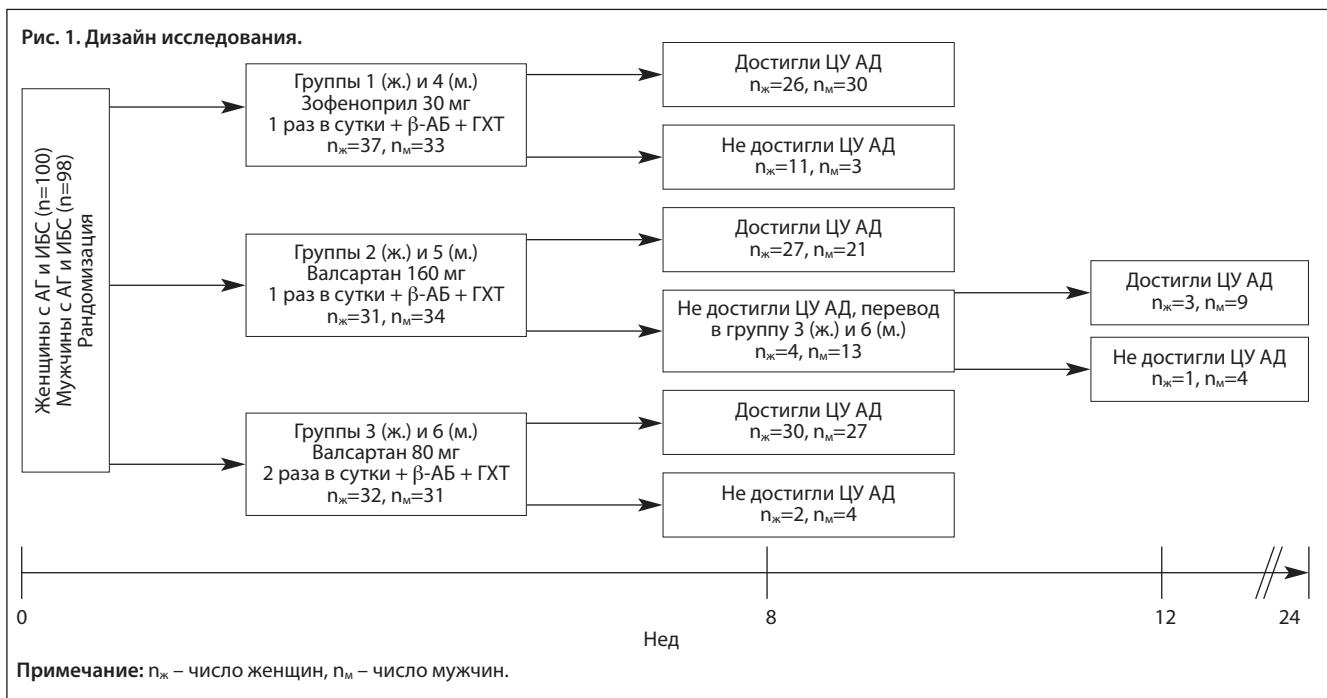


Таблица 1. Клиническая характеристика больных до начала комбинированной АГТ (M±m)

Показатель	Женщины (n=100)			Мужчины (n=98)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	6-я группа
	Зофеноприл 30 мг 1 раз в сутки (n=37)	Валсартан 160 мг 1 раз в сутки (n=31)	Валсартан 80 мг 2 раза в сутки (n=32)	Зофеноприл 30 мг 1 раз в сутки (n=33)	Валсартан 160 мг 1 раз в сутки (n=34)	Валсартан 80 мг 2 раза в сутки (n=31)
Возраст, лет	56,8±3,9	57,1±3,1	58,9±3,4	60,3 ± 3,6	58,6 ± 3,4	59,6 ± 3,5
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,1±1,3	26,9±1,2	27,2±1,2	28,3±1,3	27,5±1,3	28,4±1,2
Частота сердечных сокращений, уд/мин	78,1±3,6	77,8±3,5	78,8±3,7	80,2±3,8	77,9±3,6	79,3±3,5
САД, мм рт. ст.	166,2±5,2	166,7±5,0	167,3±5,3	170,2±7,4	166,4±6,6	168,7±7,0
ДАД, мм рт. ст.	99,8±3,4	100,8±3,5	100,5±3,4	102,2±4,8	100,5±4,1	101,4±3,9
Длительность АГ, годы	7,1±2,4	6,5±2,9	6,9±3,0	7,8±3,5	8,1±3,9	7,5±3,7
Длительность ИБС, годы	1,4±0,6	1,5±0,9	1,5±0,7	2,5±0,8	2,6±0,9	2,4±0,8

мой во всех группах и составила 95,7±6,5 мг/сут в 1-й группе, 99,2±5,8 мг/сут – во 2-й, 97,5±5,4 мг/сут – в 3-й и 103,6±6,6, 105,3±6,8, 102,8±7,0 мг/сут у мужчин 4, 5 и 6-й групп соответственно.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Все пациенты принимали антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота в суточной дозировке 75–150 мг/сут) и липид-снижающую (розувастатин 10–40 мг/сут, Крестор, AstraZeneca) терапию, а также им были рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни (изменение режима питания, снижение потребления поваренной соли, увеличение физической активности).

В случае недостижения ЦУ АД на фоне трехкомпонентной терапии больным дополнительно назначали амлодипин в суточной дозе 5 мг и исключали из последующего анализа эффективности лечения.

На протяжении всего исследования оценивалась безопасность терапии. Через 8 нед у 3 женщин из 1-й группы был зафиксирован сухой кашель. Учитывая то, что АД у них также не достигло ЦУ, этим пациенткам скорректировано лечение, и они были исключены из дальнейшего наблюдения в соответствии с дизайном исследования.

Всем пациентам исходно и в динамике на фоне комбинированной АГТ проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы Tonoport V (General Electric, Германия) при условии свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 30 мин в дневные и 60 мин в ночные часы.

Анализировали среднесуточные, дневные и ночные характеристики АД [17], которое считалось определенно повышенным, если его значения в среднем за сутки превышали 140/90 мм рт. ст., днем – 150/90 мм рт. ст., ночью – 130/80 мм рт. ст. За нормальные показатели принимали значения АД<130/80 мм рт. ст. (за сутки), АД<140/90 мм рт. ст. (днем) и АД<120/70 мм рт. ст. (ночью) [17].

Вариабельность АД рассчитывалась как стандартное отклонение от среднего значения за сутки, день и ночь.

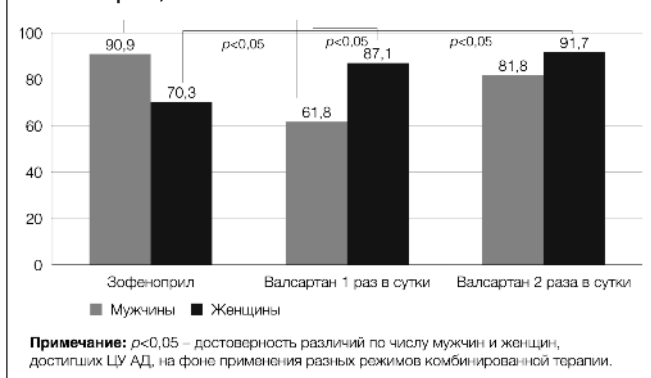
Индекс времени (ИВ) АГ рассчитывали как процент измерений, превышающих нормальные показатели отдельно для каждого времени суток. Стабильность АГ диагностировалась при ИВ не менее 50% в дневное и ночное время.

С учетом величины суточного индекса (СИ) выделяли 4 типа суточных кривых: dipper – СИ=10–20%, non-dipper – СИ<10%, over-dipper – СИ>20%, night-peaker – СИ имеет отрицательное значение.

Величина утреннего подъема (ВУП) АД определялась в период с 4 до 10 ч утра как разница между максимальным систолическим (САД) и диастолическим АД (ДАД) и минимальным САД и ДАД.

Скорость утреннего подъема (СУП) АД рассчитывали для САД и ДАД. В норме этот показатель не превышает 10 мм рт. ст./ч как для САД, так и для ДАД [17].

Рис. 2. Число женщин и мужчин, у которых достигнут ЦУ АД через 12 нед применения одинаковых вариантов комбинированной АГТ, включающей зофеноприл или валсартан, %.



Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). При анализе применялись методы параметрической статистики, данные представлены в виде M±m. Множественные сопоставления между качественными признаками проводились по критерию  $\chi^2$  с уровнем значимости  $p<0,05$ .

## Результаты

Исходно группы женщин и мужчин достоверно не различались между собой по основным антропометрическим, клиническим и анамнестическим показателям (табл. 1).

Через 12 нед соответствующей комбинированной АГТ большинство пациентов обоего пола достигли ЦУ АД (рис. 2).

В группах больных, получавших зофеноприл, выявлена тенденция в пользу большей эффективности терапии у мужчин по сравнению с женщинами (90,9% против 70,3% соответственно;  $p>0,05$ ). Мужчины, принимавшие зофеноприл, чаще достигали ЦУ АД, чем при однократном назначении валсартана (90,9% против 61,8% соответственно;  $p<0,05$ ).

Терапия, основанная на приеме валсартана 1 раз в сутки, была эффективнее у женщин, чем у мужчин (87,1% против 61,8% соответственно;  $p<0,05$ ).

Число мужчин и женщин, достигших ЦУ АД на терапии валсартаном 2 раза в сутки, было сопоставимым (91,7% против 81,8% соответственно;  $p>0,05$ ). Однако при двукратном назначении валсартана в группе женщин чаще достигался ЦУ АД, чем при приеме зофеноприла (91,7% против 70,3% соответственно;  $p<0,05$ ).

Динамика показателей СМАД у женщин и мужчин на фоне применения блокаторов РААС (зофеноприла и двух вариантов дозирования валсартана) представлена в табл. 2. Как видно из нее, через 24 нед терапии зофеноприлом у мужчин 4-й группы по сравнению с женщинами 1-й группы больше уменьши-

Таблица 2. Степень изменения основных показателей СМАД ( $\Delta\%$  от исходных значений, принятых за 100%) у женщин и мужчин с АГ и ИБС через 24 нед на фоне АГТ

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями в группах, получавших зофеноприл, $\Delta\%$		Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями в группах, получавших валсартан 1 раз в сутки, $\Delta\%$		Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями в группах, получавших валсартан 2 раза в сутки, $\Delta\%$	
	женщины (n=26)	мужчины (n=30)	женщины (n=27)	мужчины (n=21)	женщины (n=33)	мужчины (n=36)
	1-я группа	4-я группа	2-я группа	5-я группа	3-я группа	6-я группа
Среднесуточный уровень САД, мм рт. ст.	-19,0	-22,2	-19,9	-18,1	-24,5	-20,2
Среднесуточный уровень ДАД, мм рт. ст.	-15,6	-26,7	-15,6	-27,0	-29,1	-25,0
САДд, мм рт. ст.	-19,0	-20,7	-19,1	-20,6	-23,1	-19,3
ДАДд, мм рт. ст.	-18,1	-24,5	-17,9	-17,1	-30,7	-26,9
Индекс вариабельности САДд, %	-36,0	-60,0*	-51,4*	-27,2	-67,9	-60,3
Индекс вариабельности ДАДд, %	-24,8	-48,2*	-55,3*	-30,8	-61,5	-42,1
Вариабельность САДд, мм рт. ст.	-19,0	-41,1*	-37,4	-23,5	-47,5	-43,7
Вариабельность ДАДд, мм рт. ст.	-17,6	-36,6*	-22,4*	-14,7	-52,2*	-24,5
САДн, мм рт. ст.	-17,6	-22,5	-18,9	-19,9	-23,3	-18,2
ДАДн, мм рт. ст.	-21,1	-29,1	-25,2	-23,5	-27,3	-25,7
Индекс вариабельности САДн, %	-40,0	-64,3*	-69,4*	-20,5	-73,8	-53,1
Индекс вариабельности ДАДн, %	-16,1	-37,7*	-50,3*	-21,5	-52,5	-48,8
Вариабельность САДн, мм рт. ст.	-15,6	-37,8*	-38,6	-18,0	-49,2	-31,3
Вариабельность ДАДн, мм рт. ст.	-16,9	-38,8*	-31,7*	-9,8	-42,5	-32,0
ВУП САД, мм рт. ст.	-27,9	-34,6	-34,3	-22,9	-40,8	-24,4
ВУП ДАД, мм рт. ст.	-22,4	-31,0	-30,3	-24,0	-38,2	-26,3
СУП САД, мм рт. ст./ч	-18,4	-40,8*	-38,2*	-13,9	-64,8*	-30,2
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	-9,3	-28,3*	-38,8*	-14,9	-63,0*	-28,3

Примечание: д – дневной показатель, н – ночной показатель; \* $p < 0,05$  – достоверность межгрупповых различий степени ( $\Delta\%$ ) изменения показателей.

лись значения ИВ САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД – в дневные и ночные часы, СУП САД и ДАД. Напротив, улучшение показателей СМАД (ИВ САД и ДАД, вариабельность ДАД – в дневные и ночные часы, СУП САД и ДАД) при однократном использовании валсартана было более выраженным у женщин (2-я группа), чем у мужчин (5-я группа). При двукратном режиме дозирования валсартана степень положительных изменений основных параметров СМАД у мужчин и женщин была сопоставимой. Исключение составили вариабельность дневного показателя ДАД, СУП САД и ДАД, которые статистически значимо в большей степени (более чем в 2 раза) уменьшились в группе женщин (3-я группа) в сравнении с мужчинами (6-я группа).

Через 24 нед комбинированной АГТ во всех группах женщин (1, 3, 6-й) отмечалось изменение частоты регистрации различных типов СПАД (рис. 3). Независимо от выбранного для лечения блокатора РААС (зофеноприл или валсартан) на фоне комбинированной АГТ наблюдалось увеличение числа пациенток с физиологическим снижением АД в ночные часы (тип dipper). Однако только на фоне терапии валсартаном независимо от режима его дозирования отмечалось статистически значимое по сравнению с исходным увеличение числа пациенток с профилем dipper (см. рис. 3). Среди тех, кто получал терапию валсартаном 2 раза в сутки, чаще, чем в группе терапии зофеноприлом, регистрировался тип dipper (78,8% против 46,2% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Число пациенток с патологическим профилем non-dipper достоверно уменьшилось к окончанию исследования только во 2-й (с 55,5 до 25,9%;  $p < 0,05$ ) и 3-й группах (с 60,6 до 18,2%;  $p < 0,05$ ). При приеме зофеноприла (1-я группа) число женщин с данным вариантом СПАД статистически значимо не изменилось.

Независимо от блокатора РААС и режима его назначения число пациенток в профилем night-peaker в результате тера-

пии существенно не изменилось, что связано, по-видимому, с исходно небольшим числом больных (в 1-й группе – 3 пациентки, во 2 и 3-й – по 5 женщин соответственно).

В группах мужчин (2, 4, 6-й) через 24 нед комбинированной АГТ также регистрировалось увеличение частоты нормализации СПАД (рис. 4).

В результате приема зофеноприла число мужчин с физиологическим профилем dipper увеличилось в 3 раза (с 23,3 до 70,0%;  $p < 0,05$ ). Использование валсартана также привело к увеличению числа больных с профилем dipper, причем чаще при двукратном приеме препарата ( $p < 0,05$ ). Длительное однократное в течение суток применение валсартана не сопровождалось статистически значимым увеличением числа мужчин с нормальным типом СПАД и уступало по эффективности терапии зофеноприлом и валсартаном 2 раза в сутки.

Число мужчин и женщин с патологическими СПАД non-dipper и night-peaker исходно статистически значимо не различалось между собой. Через 24 нед во всех группах мужчин независимо от вида и режима АГТ отмечалась тенденция к уменьшению числа больных с патологическими типами СПАД non-dipper и night-peaker ( $p > 0,05$ ). Отсутствие статистически значимой динамики в регистрации типа night-peaker у мужчин можно объяснить, как и в группах женщин, небольшим числом пациентов с данным профилем.

## Обсуждение

Сравнительный анализ эффективности разных режимов комбинированной АГТ АГ, сочетанной со стабильной ИБС в зависимости от пола пациентов, выявил ряд особенностей.

Назначение комбинированной АГТ с включением зофеноприла или валсартана 1 или 2 раза в сутки вне зависимости от пола через 12 нед лечения приводило к достижению ЦУ АД у большинства пациентов. Однако среди мужчин ЦУ АД чаще достигался при приеме зофеноприла (90,9%,  $p < 0,05$ ), а у жен-

щин – при двукратном назначении валсартана (91,7%,  $p < 0,05$ ). При однократном использовании валсартана ЦУ АД регистрировался чаще в группе женщин, чем у мужчин (87,1% против 61,8% соответственно;  $p < 0,05$ ).

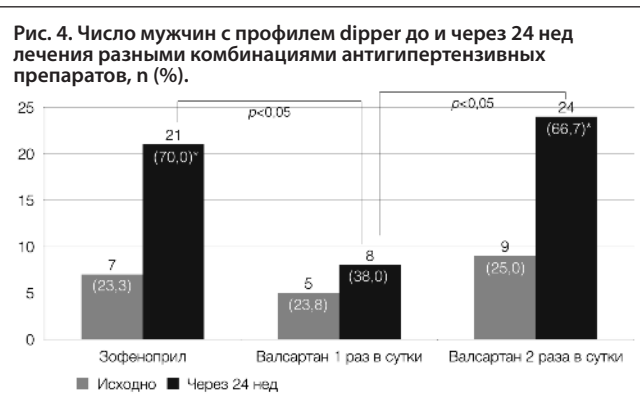
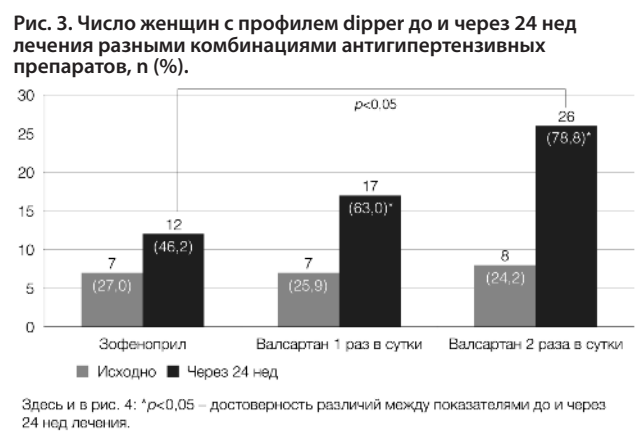
Динамика показателей СМАД также различалась между группами мужчин и женщин в зависимости от режимов АГТ. Наиболее выраженные положительные изменения показателей variability АД (variability дневного САД и ночного ДАД), ИВ САД и ДАД в дневные и ночные часы, СУП САД и ДАД ( $p < 0,05$ ) отмечались в группе мужчин, получавших зофеноприл, и группе женщин, принимавших однократно валсартан. При терапии, основанной на двукратном приеме валсартана, некоторое преимущество выявлено у женщин. У них, в отличие от мужчин, статистически значимо изменились показатели variability дневного ДАД, СУП САД и ДАД.

Различные режимы комбинированной терапии способствовали изменению типов СПАД у мужчин и женщин. При назначении зофеноприла в 3 раза увеличилось число мужчин с физиологическим профилем *dipper*, в то время как в группе женщин значимых изменений не выявлено. Напротив, при терапии валсартаном 1 и 2 раза в сутки среди женщин статистически значимо увеличилось число пациенток с профилем *dipper*, в отличие от мужчин, число которых с данным профилем росло только при двукратном приеме валсартана. Кроме того, только в группах женщин, принимавших валсартан 1 или 2 раза в сутки, статистически значимо уменьшалась частота регистрации СПАД *non-dipper*.

Такие различия в эффективности комбинированной АГТ, основанной на зофеноприле или валсартане, у мужчин и женщин с АГ, сочетанной с ИБС, возможно, связаны с особенностями системной нейрогуморальной регуляции.

Все пациентки, включенные в наше исследование, находились в периоде постменопаузы (средний возраст составил  $57,2 \pm 3,7$  года). Как известно, в пери- или постменопаузе отмечается часто избыточная активация симпатoadренальной системы и РААС. В менопаузальном периоде гиперсимпатикотония обеспечивает поддержание высоких цифр АД не только за счет собственно симпатомиметического действия, но и за счет гиперактивации РААС, развития инсулинорезистентности и др. [18–20]. Поэтому у женщин регистрируются высокие значения САД в течение суток, большая variability АД и значимая нагрузка давлением, особенно ночью, высокая частота выявления СПАД *non-dipper* [21, 22]. Возможно, имеет место и нарушение суточной активности симпатoadренальной системы с преобладанием в ночные часы. Назначение валсартана обеспечивает антигипертензивный эффект не только за счет блокады ангиотензиновых рецепторов 1-го типа, но и за счет симпатолитического действия [18]. Двукратное использование валсартана в течение суток способствует, вероятно, более адекватному и равномерному подавлению чрезмерной активности нейрогуморальных систем.

Более значимый эффект ИАПФ и двукратного приема БРА в составе комбинированной АГТ у мужчин также можно объяснить гендерными особенностями функционирования РААС. Ряд экспериментальных исследований продемонстрировал наличие более высокого уровня ангиотензина II у гипертензивных крыс мужского пола по сравнению с самками [23, 24]. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие о более высокой актив-



ности АПФ у мужчин по сравнению с женщинами [25–27]. Отчасти этим можно объяснить большую эффективность ИАПФ у мужчин в нашем исследовании. Вместе с тем плотность рецепторов ангиотензина 1-го типа в органах и тканях у лиц мужского пола достаточно высока [28], что в некоторой степени разъясняет значимый антигипертензивный эффект валсартана в группе мужчин, показанный в нашем исследовании.

## Заключение

Таким образом, комбинированная АГТ у женщин с АГ и стабильной ИБС, включавшей валсартан, обеспечивала более статистически значимые по сравнению с назначением зофеноприла позитивные изменения основных показателей СПАД, а также увеличение числа пациенток с физиологическим снижением АД в ночные часы (тип *dipper*). Двукратный режим назначения валсартана имел определенные преимущества как перед применением зофеноприла, так и перед его однократным суточным использованием.

Согласно полученным результатам у мужчин с АГ и стабильной ИБС нормализация СПАД достоверно чаще и выраженнее наблюдалась при комбинированной АГТ, включавшей зофеноприл или валсартан 2 раза в сутки.

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература/References

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Rosendorff C et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation* 2015; 131: e435–e470.
- Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертонии. *Кардиологич. вестн.* 2015; 1: 1–30. / Diagnostika i lechenie arterialnoj gipertonii. Klinicheskie rekomendacii rossijskogo medicinskogo obshchestva po arterialnoj gipertonii. *Kardiologich. vestn.* 2015; 1: 1–30. [in Russian]
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2008; 7 (6): 4–27. / Nacionalnye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu stabilnoj stenokardii. *Kardiovaskulyar. terapiya i profilaktika.* 2008; 7 (6): 4–27. [in Russian]
- Кобалава Ж.Д., Котковская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология.* 2013; 53 (6): 25–34. / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Lukyanova E.A. Kombinirovannaya terapiya arterialnoj gipertonii s ispolzovaniem fiksirovannoj kombinacii perindopрила arginina/amlopidina v realnoj klinicheskoj praktike: organizaciya i osnovnye rezultaty programmy KONSTANTA. *Kardiologiya.* 2013; 53 (6): 25–34. [in Russian]
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ИБС в амбулаторной практике врача кардиолога. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2006; 5 (2): 73–8. /

- Shalnova S.A., Deev A.D., Karpov Yu.A. Arterialnaya gipertoniya i IBS v ambulatornoj praktike vracha kardiologa. *Kardiovaskulyar. terapiya i profilaktika*. 2006; 5 (2): 73–8. [in Russian]
8. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Престариум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология*. 2006; 6: 32–8. / Karpov Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Prestarium u bolnyh s arterialnoj gipertoniej i ishemicheskoj boleznyu serdca (ili faktorami riska) – bezopasnoe dostizhenie celevogo urovnya arterialnogo davleniya (PREMERA): rezultaty klinicheskogo etapa nacionalnoj programmy. *Kardiologiya*. 2006; 6: 32–8. [in Russian]
  9. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стег Ф.Г., Форд И. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология*. 2013; 8: 4–12. / Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg F.G., Ford I. Ishemicheskaya bolezнь serdca. Sovremennaya realnost po dannym vseirnogo registra CLARIFY. *Kardiologiya*. 2013; 8: 4–12. [in Russian]
  10. Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 706–15. / Gorbunov V.M., Fedorova E.Yu., Platonova E.V. Hronoterapiya arterialnoy gipertonii: sovremennoe sostoyanie problemy. *Racionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017; 13 (5): 706–15. [in Russian]
  11. Fujiwara T, Hoshida S, Yano Y et al. Comparison of morning vs bedtime administration of the combination of valsartan/amlopidine on nocturnal brachial and central blood pressure in patients with hypertension. *J Clin Hypertens* 2017; 19: 1319–26.
  12. Скибицкий В.В., Тотуом Г.Б., Кудряшов Е.А., Фендрикова А.В. Оценка эффективности антигипертензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от пола по показателям центральной гемодинамики и ремоделирования миокарда. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2009; 3 (108): 122–9. / Skibickij V.V., Totuom G.B., Kudryashov E.A., Fendrikova A.V. Ocenka effektivnosti antigipertenzivnoj terapii u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa v zavisimosti ot pola po pokazatelyam centralnoj gemodinamiki i remodelirovaniya miokarda. *Kubanskij nauch. med. vestn.* 2009; 3 (108): 122–9. [in Russian]
  13. Denton KM, Hilliard LM, Tare Y. Sex-Related Differences in Hypertension: Seek and Ye Shall Find. *Hypertension* 2013; 62: 674–7.
  14. Hudson M. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure: A population study. *Heart Fail* 2007; 9: 602–9.
  15. Jochmann N. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart* 2005; 26: 1585–95.
  16. Klein W. Gender differences in clinical trials in coronary heart disease: response to drug therapy. *Eur Heart J* 1996; 17 (12): 1786–90.
  17. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999; с. 115. / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Monitoring vanie arterialnogo davleniya: metodicheskie aspekty i klinicheskoe znachenie. М., 1999; s. 115. [in Russian]
  18. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.И., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. *Сердце*. 2004; 6: 284–9. / Kobalava Zh.D., Tolkaчева V.I., Moryleva O.N. Klinicheskie osobennosti i lechenie arterialnoj gipertonii u zhenshin. *Serdce*. 2004; 6: 284–9. [in Russian]
  19. Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Human Report Update* 2006; 12: 483–97.
  20. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 13–9.
  21. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона (лизиноприл) при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimated). Гендерные различия. *Проблемы женского здоровья*. 2007; 1 (2): 5–13. / Glezer M.G. Rezultaty Rossijskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti Dirotona (lizinopril) pri arterialnoj gipertonii pod kontrolom sutochnogo monitorirovaniya arterialnogo davleniya DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimated). *Gendernye razlichiya. Problemy zhenskogo zdorovya*. 2007; 1 (2): 5–13. [in Russian]
  22. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. Особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным генезом климаткса. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 6: 24–6. / Skibickij V.V., Medvedeva Yu.N., Shuhardina E.L. Osobennosti sutochnogo profilya arterialnogo davleniya i strukturno-funkcionalnogo sostoyaniya levogo zheludochka u zhenshin s razlichnym genезom klimaksa. *Ros. kardiол. zhurn.* 2006; 6: 24–6. [in Russian]
  23. Chen YF, Naftilan AJ, Oparil S. Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19: 456–63.
  24. Yanes LL, Sartori-Valinotti JC, Iliescu R. Testosterone-dependent hypertension and upregulation of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F771–F779.
  25. Morgan L, Broughton PF, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 1211–22.
  26. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001; 37: 1199–208.
  27. Vitale C, Miceli M, Rosano GMC. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric* 2007; 10 (2): 16–20.
  28. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скибицкий Виталий Викентьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: vsdoctor@mail.ru

Городецкая Евгения Владимировна – канд. мед. наук, врач-кардиолог МБУЗ КГК БСМП

Кудряшов Евгений Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: kudrashov@mail.ru

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

Скибицкий Александр Витальевич – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ