

Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом солечувствительности

А. В. Фендрикова, В. В. Скибицкий, Е. С. Гаркуша

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

Контактная информация:

Фендрикова Александра Вадимовна,
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава
России, ул. Седина, д. 4, Краснодар,
Россия, 350063.
E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
01.08.16 и принята к печати 31.08.16.

Резюме

Цель исследования — оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии, включающей прямой ингибитор ренина алискирен, при рефрактерной артериальной гипертензии (РАГ) и абдоминальном ожирении (АО) в зависимости от пола и солечувствительности пациентов. **Материалы и методы.** В исследование включен 161 пациент с РАГ и АО, из них 78 (48,4%) мужчин и 83 (51,6%) женщины. Всем пациентам исходно и через 48 недель терапии проводились общеклиническое и антропометрическое исследование, электрокардиография, а также суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (ООО «Петр Телегин» BPLab Vasotens, Россия). При включении в исследование проводилась проба В. И. Харченко, на основании которой все больные были распределены в 4 группы: группа 1 м (n = 38) и 1 ж (n = 42) — «солечувствительные» мужчины и женщины, группа 2 м (n = 40) и 2 ж (n = 41) — «солерезистентные» мужчины и женщины. Все пациенты получали комбинированную терапию: эналаприл (ренитек 20 мг/сутки, MSD, Швейцария), амлодипин (нормодипин 10 мг/сутки, Gedeon Richter, Венгрия), гидрохлортиазид (гипотиазид 12,5 мг/сутки, Gedeon Richter, Венгрия) и прямой ингибитор ренина алискирен (расилез 150 мг/сутки, Novartis, Швейцария). Через 3 недели наблюдения при недостаточной эффективности терапии дозу алискирена увеличивали до 300 мг/сутки с последующей оценкой эффективности еще через 3 недели. Результаты исследования обработаны с использованием методов непараметрической статистики (Statistica 6.1, StatSoft Inc, США). **Результаты.** Через 6 недель применения четырехкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей алискирен в суточной дозе 150/300 мг, среди солечувствительных больных целевой уровень (ЦУ) артериального давления (АД) был зафиксирован у 31 (81,6%) мужчины и 32 (76%) женщин, а среди солерезистентных — у 31 (77,5%) мужчины и 39 (95,1%) женщин. Достижение ЦУ АД чаще отмечалось в группе солерезистентных женщин по сравнению с солерезистентными мужчинами (p = 0,02) и солечувствительными женщинами (p = 0,01). Во всех группах больных отмечалось статистически значимое снижение офисных значений систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также частоты сердечных сокращений. Независимо от солечувствительности и пола через 48 недель лечения отмечалась положительная динамика всех показателей

СМАД. Однако в группах солечувствительных мужчин и женщин степень изменения параметров СМАД в динамике оказалась сопоставимой, тогда как у солерезистентных женщин регистрировались статистически значимо более выраженные в сравнении с солерезистентными мужчинами позитивные изменения среднесуточных и дневных значений САД и ДАД, индекса времени и вариабельности САД и ДАД днем, а также времени и скорости утреннего подъема САД и ДАД. В группах солечувствительных больных нормализация типа суточной кривой через 48 недель терапии определялась у сопоставимого количества пациентов — у 17 (54,8%) из 31 мужчины и 17 (53,1%) из 32 женщин. При наличии солерезистентности нормализация суточной кривой (тип «dipper») на фоне лечения регистрировалась чаще у женщин по сравнению с мужчинами: в 51,3 и 35,5% случаев соответственно ($p = 0,048$). **Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали значимую эффективность алискирена в составе комбинированной антигипертензивной терапии как у мужчин, так и женщин с РАГ и АО независимо от солечувствительности. В то же время у солечувствительных пациентов антигипертензивные эффекты алискирена оказались сопоставимыми независимо от пола, тогда как у солерезистентных более значимые результаты были получены именно у женщин в сравнении с мужчинами.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, солечувствительность, суточный профиль артериального давления, абдоминальное ожирение, алискирен

Для цитирования: Фендрикова А. В., Скибицкий В. В., Гаркуша Е. С. Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом солечувствительности. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):370–381. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381.

Gender differences in antihypertensive efficiency of combination pharmacotherapy in patients with resistant hypertension and abdominal obesity in relation to salt sensitivity

A. V. Fendrikova, V. V. Skibitsky, E. S. Garkusha

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author:

Alexandra V. Fendrikova,
Kuban State Medical University,
4 Sedina street, Krasnodar,
350063 Russia.
E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Received 1 August 2016;
accepted 31 August 2016.

Abstract

Objective. To estimate the effectiveness of combination antihypertensive therapy, including the direct renin inhibitor aliskiren, in resistant hypertension (RHTN) and abdominal obesity (AO) according to gender and salt sensitivity. **Design and methods.** The study included 161 patients with RHTN and AO, 78 (48.4%) men and 83 (51.6%) women. All patients at baseline and after 48 weeks of therapy as well as clinical and anthropometric study, electrocardiography and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) («Petr Telegin» BPLab Vasotens, Russia). Based on the V.I. Kharchenko's test, all patients were divided into 4 groups: group 1 m (n = 38) and 1 w (n = 42) — «salt sensitive» men and women, and group 2 m (n = 40) and 2 w (n = 41) — «salt resistant» men and women. All patients received combination therapy: enalapril (renitek 20 mg/day, MSD, Switzerland),

amlodipine (normodipin 10 mg/day, Gedeon Richter, Hungary), hydrochlorothiazide (hydrochlorothiazide 12.5 mg/day, Gedeon Richter, Hungary) and direct renin inhibitor aliskiren (rasilez 150 mg/day, Novartis, Switzerland). After 3 weeks, aliskiren dose was increased up to 300 mg/day in case of low efficiency, followed by the repeated evaluation 3 weeks later. The data were processed using nonparametric statistics (Statistica 6.1, StatSoft Inc, USA). **Results.** After 6 weeks of antihypertensive therapy including aliskiren (daily dose of 150/300 mg), target blood pressure (BP) < 140/90 mm Hg was detected in 31 (81.6%) men and 32 (76%) women in salt sensitive group, and in 31 (77.5%) men and 39 (95.1%) women in salt resistant group. Target BP < 140/90 mm Hg was registered more frequently among salt resistant women compared to salt resistant men ($p = 0.02$) and salt sensitive women ($p = 0.01$). All treatment groups showed a significant decrease in office systolic (SBP) and diastolic BP (DBP), and heart rate. Regardless of salt sensitivity and gender, there was a significant positive changes of ABPM indicators after 48 weeks of treatment. However, in salt sensitive men and women, the change in ABPM parameters was comparable, while salt resistant women showed more marked changes in comparison with salt resistant men positive, including changes in 24-mean and daily values of SBP and DBP, SBP and DBP time index and variability during the day, as well as the time and the speed of morning surge in SBP and DBP. After 48 weeks of therapy, «dipper» BP profile was found in 17 (54.8%) of 31 men and 17 (53.1%) of 32 women in the salt sensitive group. In salt resistance group, «dipper» type was more prevalent among women than among men (51.3 and 35.5%, respectively, $p = 0.048$). **Conclusions.** Results of the study demonstrated a significant efficiency of aliskiren as part of combination antihypertensive therapy in both men and women with RHTN and AO regardless of salt sensitivity. At the same time, in salt sensitive men and women antihypertensive effects of aliskiren were comparable regardless of gender, whereas among salt resistant patients women showed higher benefit compared to men.

Key words: resistant hypertension, salt sensitive, circadian blood pressure profile, abdominal obesity, aliskiren

For citation: Fendrikova AV, Skibitsky VV, Garkusha ES. Gender differences in antihypertensive efficiency of combination pharmacotherapy in patients with resistant hypertension and abdominal obesity in relation to salt sensitivity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(4):370–381. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381.

Введение

Результаты эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют, что приблизительно у 9–17,5% пациентов имеет место рефрактерная (резистентная) артериальная гипертензия (РАГ), то есть прием трех и более антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, в том числе диуретика, не позволяет адекватно контролировать артериальное давление (АД) [1, 2, 3]. В ряде клинических исследований количество больных с РАГ достигало 20–30% [4, 5]. Следовательно, устойчивость к антигипертензивной терапии — явление нередкое и, как хорошо известно, способствует быстрому и раннему развитию поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений [6, 7, 8]. Достаточно часто РАГ ассоциирована с наличием ожирения и, в частности, его абдоминальной формы. Так, по данным Российского регистра неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА — ПРИМА, у 61% больных с РАГ был диагностирован метаболический синдром, ключевым компонентом которого, как известно, является абдоминальное ожирение (АО) [9]. Эпидемиологические и клинические исследования свидетельствуют, что наличие АО может обуславливать резистентность артериальной гипертензии (АГ) к терапии, особенно

у женщин. В то же время, помимо АО, существует целый ряд важных механизмов поддержания высокого АД при РАГ, один из которых — неадекватная чувствительность к солевой нагрузке, которая также часто имеет место в популяции женщин, особенно перименопаузального возраста [10]. В зависимости от реакции АД на количество потребляемого натрия хлорида выделяют «солечувствительных» и «солерезистентных» пациентов с АГ. Важно, что наличие чувствительности к солевой нагрузке может определять более частое развитие сердечно-сосудистых осложнений в отличие от категории солерезистентных больных [11].

Вместе с тем предполагается, что эффективность разных групп антигипертензивных препаратов у солечувствительных и солерезистентных пациентов может различаться. Более того, остается открытым вопрос возможности применения различных блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в зависимости от солечувствительности больных АГ. Практически не исследованы и возможные особенности эффективности одного из блокаторов РААС алискирена в составе комбинированной терапии у мужчин и женщин с РАГ и АО.

В этой связи **целью** нашего исследования явилась оценка эффективности комбинированной

антигипертензивной терапии, включающей прямой ингибитор ренина алискирен, при РАГ и АО в зависимости от пола и солечувствительности пациентов.

Материалы и методы

В исследование был включен 161 пациент с РАГ, из них 78 (48,4%) мужчин и 83 (51,6%) женщины.

Критериями включения являлись:

- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на фоне приема трех антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, включая диуретик [3, 12, 13];
- наличие АО: окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин [3];
- индекс массы тела ≥ 30 кг/м²;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Не включались больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: контролируемая АГ; псевдорезистентная гипертензия; вторичная АГ; сахарный диабет; стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК; тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе переносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов кальция (АК), β -адреноблокаторов, диуретиков.

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

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 48 недель терапии проводились общеклиническое и антропометрическое исследование, электрокардиография, а также суточное мониторирование АД (СМАД) (ООО «Петр Телегин» BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 минут в дневные и 50 минут в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД, индекс времени АГ, величину и скорость утреннего подъема АД, суточный индекс (СИ). С учетом величины СИ выделялись 4 типа суточных кривых АД: «dipper», «non-dipper», «over-dipper» и «night-

peaker» [14]. При включении в исследование после проведения СМАД на фоне предшествующей (недостаточно эффективной) трехкомпонентной терапии, включавшей иАПФ, диуретик и АК, у пациентов определяли наличие солечувствительности на основании пробы В. И. Харченко: утром натощак после 7-дневного периода низкосолевой диеты (содержание поваренной соли до 2 г и ограничение жидкости до 1,5 л в сутки) проводилась однократная пероральная солевая нагрузка из расчета 0,22 г/кг хлорида натрия, разведенного в 150 мл дистиллированной воды (в день проведения солевой нагрузки свободный водный режим) [15]. На фоне нагрузки повторно проводили СМАД и в случае повышения среднесуточных значений САД и/или ДАД на 5 мм рт. ст. и выше пациенты расценивались как солечувствительные [16].

Таким образом, на основании пробы все больные были распределены на 4 основные группы в зависимости от половых различий и солечувствительности:

- группа 1 м (n = 38) — «солечувствительные» мужчины;
- группа 1 ж (n = 42) — «солечувствительные» женщины;
- группа 2 м (n = 40) — «солерезистентные» мужчины;
- группа 2 ж (n = 41) — «солерезистентные» женщины.

После оценки солечувствительности всем пациентам назначалась комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая иАПФ эналаприл (ренитек 20 мг/сутки, MSD, Швейцария), дигидропиридиновый АК амлодипин (нормодипин 10 мг/сутки, Gedeon Richter, Венгрия), тиазидный диуретик гидрохлортиазид (гипотиазид 12,5 мг/сутки, Gedeon Richter, Венгрия) и прямой ингибитор ренина алискирен (расилез 150 мг/сутки, Novartis, Швейцария).

Через 3 недели наблюдения при недостаточной эффективности терапии дозу алискирена увеличивали до 300 мг/сутки с последующей промежуточной оценкой эффективности еще через 3 недели. В случае отсутствия достижения ЦУ АД через 6 недель от начала наблюдения проводилась коррекция терапии (добавление пятого антигипертензивного препарата), и эти пациенты исключались из дальнейшей оценки эффективности проводимого лечения.

Безопасность терапии оценивали на основании результатов определения уровня креатинина сыворотки крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, уровней калия и натрия сыворотки крови.

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

Результаты

На момент включения в исследование пациенты сформированных групп не различались между собой по основным анамнестическим, антропометрическим и клиническим параметрам (табл. 1). Исключение составил возраст женщин с РАГ — солечувствительные пациентки оказались старше солерезистентных.

Применение четырехкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей алискирен, обеспечивало достижение целевых значений АД у большинства пациентов независимо от соле-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель	Солечувствительные Группа 1		Солерезистентные Группа 2	
	Мужчины n = 38	Женщины n = 42	Мужчины n = 40	Женщины n = 41
Возраст, годы	63 (58–67)	65 (62–67)	63 (60–67)	62 (57–65)*
Длительность АГ, годы	13 (8–16)	11 (9–14)	9 (6–14)	11 (8–14)
ИМТ, кг/м ²	32,7 (31,1–35,1)	33,1 (31,8–34,9)	31,6 (30,9–34,7)	32,9 (31,3–35,1)
Офисное САД, мм рт. ст.	164,5 (160–166)	167 (160–174)	162 (158–166)	163 (160–168)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	98,5 (97–102)	100 (97–105)	97,5 (96–100)	99 (97–105)
ЧСС, уд/мин	84 (82–87)	86 (83–92)	81 (79–86)	83 (80–89)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * $p = 0,008$ — значимость различий возраста солечувствительных и солерезистентных женщин с рефрактерной артериальной гипертензией.

Таблица 2

ДИНАМИКА ОФИСНЫХ ЗНАЧЕНИЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	До начала лечения	Через 48 недель
Солечувствительные мужчины		
САД, мм рт. ст.	164,5 (160–166)	132 (130–135)*
ДАД, мм рт. ст.	98,5 (97–102)	80 (75–81)*
ЧСС, уд/мин	84 (82–87)	73 (71–81)**
Солечувствительные женщины		
САД, мм рт. ст.	167 (160–174)	131 (130–135)*
ДАД, мм рт. ст.	100 (97–105)	82 (78–84)*
ЧСС, уд/мин	86 (83–92)	75 (70–79)**
Солерезистентные мужчины		
САД, мм рт. ст.	162 (158–166)	134 (130–137) *
ДАД, мм рт. ст.	97,5 (96–100)	81 (78–82) *
ЧСС, уд/мин	81 (79–86)	70 (68–77) **
Солерезистентные женщины		
САД, мм рт. ст.	163 (160–168)	132 (130–138) *
ДАД, мм рт. ст.	99 (97–105)	79 (77–85) *
ЧСС, уд/мин	83 (80–89)	71 (69–80) **

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ — значимость различий между показателями до и через 48 недель терапии.

Таблица 3

**ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ В ГРУППАХ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ,
ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, НА ФОНЕ ТЕРАПИИ**

Группы пациен- тов	Группа 1 м (мужчины, n = 31)			Группа 1 ж (женщины, n = 32)			pΔ1 _{м-ж}
	До начала лечения	Через 48 недель	Δ1 _м %	До начала лечения	Через 48 недель	Δ1 _ж %	
САД _{ср.сут.} , мм рт. ст.	164 (158–168)	127,5 (126–132)	–22,2*	164 (162–168)	128 (126–128)	–22,0*	нз
ДАД _{ср.сут.} , мм рт. ст.	94 (93,5–96)	82 (79–84)	–12,5*	95 (94–96)	83 (81–84)	–13,7*	нз
САД _{д.} , мм рт. ст.	173 (164–177)	135 (132–136,5)	–21,8*	172 (168–174)	134 (133–135)	–21,2*	нз
ДАД _{д.} , мм рт. ст.	98 (96–99,5)	85 (83–86)	–12,5*	98 (96–100)	86 (84,5–86)	–13,4*	нз
САД _{н.} , мм рт. ст.	148 (138–149)	121 (118,5–122)	–17,9*	148 (142–156)	121 (117,5–122)	–21,6*	нз
ДАД _{н.} , мм рт. ст.	88,5 (86–92,5)	72 (68–73)	–20,9*	92 (88–93)	71,5 (66,5–74)	–22,6*	нз
ИБ САД _{д.} , %	54 (52–56)	19 (18–20)	–64,2*	53 (52–56)	19 (18,5–21)	–63,5*	нз
ИБ САД _{н.} , %	66 (58–68)	32 (29–34)	–51,1*	68 (56–71)	34 (26–33)	–49,8*	нз
ИБ ДАД _{д.} , %	36 (34–37)	17 (16–18)	–52,8*	36 (35–37)	18 (17–19)	–51,4*	нз
ИБ ДАД _{н.} , %	41 (38–44)	21 (18–23)	–47,7*	46 (39–49)	25 (20–28)	–45,4*	нз
Вар САД _{д.} , мм рт. ст.	28 (27–29)	12 (12–13)	–56,3*	28 (27–29)	13 (12–13,5)	–54,4*	нз
Вар САД _{н.} , мм рт. ст.	21 (19–22)	13 (11–16)	–37,3*	22 (19–24)	12 (11–15)	–40,4*	нз
Вар ДАД _{д.} , мм рт. ст.	22 (22–23)	10 (10–12)	–52,4*	24 (22–25)	11 (10–12)	–54,2*	нз
Вар ДАД _{н.} , мм рт. ст.	18 (16–19)	11 (10–13)	–36,9*	17 (16–20)	11 (10–14)	–35,6*	нз
ВУП САД, мм рт. ст.	46 (32–56)	31 (30–36)	–30,6*	48 (35–54)	33 (29–37)	–31,1*	нз
ВУП ДАД, мм рт. ст.	32 (24–35)	23 (21–25)	–28,0*	31 (23–36)	23 (20–26)	–24,9*	нз
СУП САД, мм рт. ст./ч	30 (27–31)	15 (14–22)	–43,3*	32 (30–32)	16 (15–17)	–46,2*	нз
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	21 (17–24)	12 (11–21)	–34,9*	23 (22–25)	14 (12–19)	–36,2*	нз

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ — индекс времени; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема; Δ1_м % — разница (в %) между показателями до и через 48 недель лечения в группе 1 м; Δ1_ж % — разница (в %) между показателями до и через 48 недель лечения в группе 1 ж; * — p < 0,0001 — значимость различий между показателями до и через 48 недель лечения; pΔ1_{м-ж} — значимость различий степени изменения показателей суточного мониторинга артериального давления через 48 недель лечения в группах 1 м и 1 ж; нз — нет значимых различий.

чувствительности и пола. Через 3 недели лечения среди солечувствительных больных ЦУ АД были зафиксированы у 18 (47,4%) мужчин и 16 (38,1%) женщин, а среди солерезистентных — у 21 (52,5%) мужчины и 17 (41,5%) женщин. Еще через 3 недели наблюдения, на фоне удвоения дозы алискирена оставшимся пациентам, значение АД < 140/90 мм рт. ст. было зарегистрировано у 31 (81,6%) из 38 солечувствительных мужчин, 32 (76%) из 42 солечувствительных женщин. В то же время при солерезистентности у 39 (95,1%) из 41 женщин удалось достичь ЦУ АД, что оказалось значимо больше, чем среди солерезистентных мужчин (31 (77,5%) из 40, $p = 0,02$) и солечувствительных женщин ($p = 0,01$).

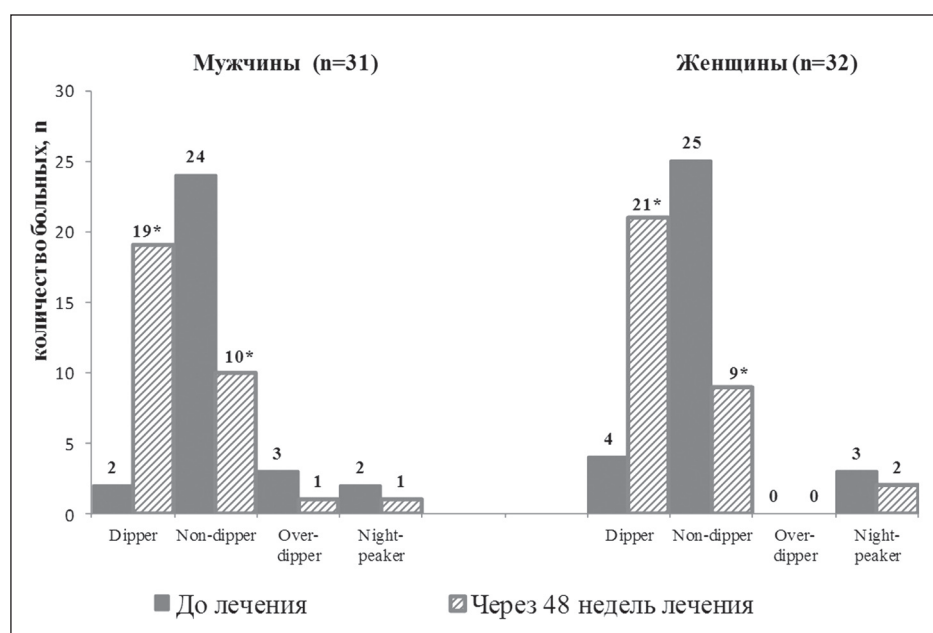
Во всех группах больных отмечалось статистически значимое снижение офисных значений САД и ДАД, а также частоты сердечных сокращений (табл. 2). Вместе с тем существенных различий динамики данных показателей между группами не зарегистрировано.

В этой связи важно было оценить результаты СМАД у мужчин и женщин с РАГ и различной солечувствительностью на фоне применения четырехкомпонентной терапии, включающей алискирен. Как в группе солечувствительных, так и солерезистентных пациентов независимо от пола через 48 недель лечения отмечалась положительная динамика всех показателей СМАД (табл. 3, 4).

В то же время в группах солечувствительных мужчин и женщин степень изменения параметров СМАД в динамике оказалась сопоставимой (табл. 3), тогда как у солерезистентных женщин комбинированная фармакотерапия, включающая алискирен, обеспечивала статистически значимо более выраженные в сравнении с солерезистентными мужчинами позитивные изменения среднесуточных и дневных значений САД и ДАД, индекса времени и вариабельности САД и ДАД днем, а также времени и скорости утреннего подъема САД и ДАД (табл. 4).

Вполне закономерно, что благоприятная динамика показателей СМАД сопровождалась нормализацией суточного профиля АД и уменьшением числа больных с патологическими типами суточных кривых АД через 48 недель наблюдения. Следует отметить, что независимо от солечувствительности и пола имело место увеличение количества пациентов с оптимальным профилем «dipper» и уменьшение — с прогностически неблагоприятным профилем «non-dipper» (рис. 1, 2). Важно, что в группах солечувствительных больных данные изменения оказались сопоставимыми: нормализация типа суточной кривой через 48 недель терапии регистрировалась у 17 (54,8%) из 31 мужчины и 17 (53,1%) из 32 женщины, а количество пациентов с профилем «non-dipper» уменьшилось соответственно на 45,2 и 50% (рис. 1).

Рисунок 1. Количество солечувствительных мужчин и женщин, достигших целевого уровня артериального давления, с различными типами суточного профиля артериального давления до и через 48 недель лечения



Примечание: * — $p < 0,001$ — значимость различий регистрации профиля «dipper» и «non-dipper» до и через 48 недель терапии.

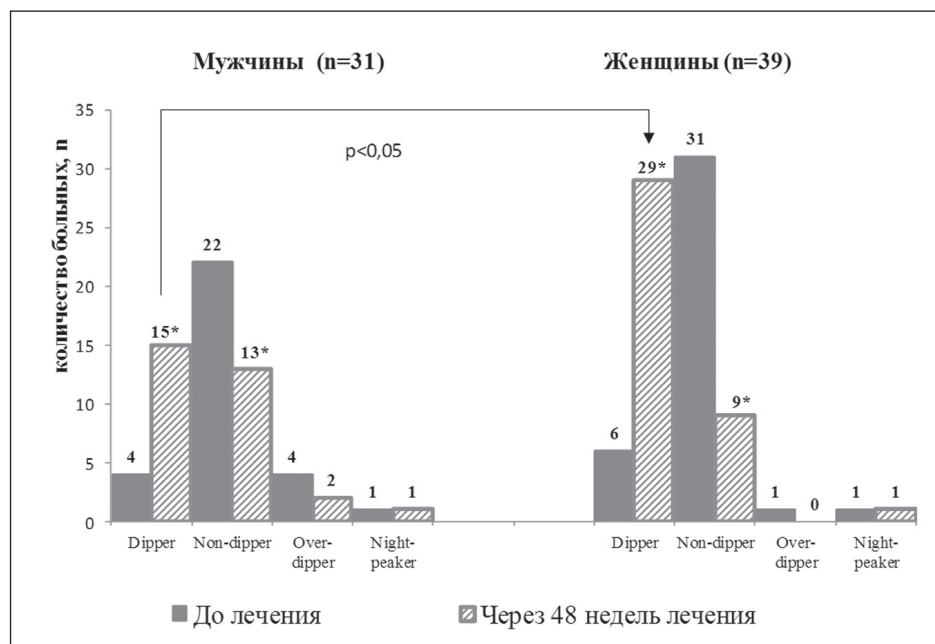
Таблица 4

ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГРУППАХ СОЛЕРЕЗИСТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Группы пациентов	Группа 2 м (мужчины, n = 31)			Группа 2 ж (женщины, n = 39)			pΔ2 _{м-ж}
Показатели СМАД	До начала лечения	Через 48 недель	Δ2 _м %	До начала лечения	Через 48 недель	Δ2 _ж %	
САДср.сут., мм рт. ст.	163 (160–167)	133 (130–134)	–18,9*	165 (160–168)	131 (127–133)	–20,6*	< 0,05
ДАДср.сут., мм рт. ст.	95 (93–96)	81 (79–83)	–13,9*	94 (94–97)	79 (76–81)	–17,2*	< 0,05
САДд., мм рт. ст.	168 (164–172)	135 (134–135)	–19,8*	171 (166–177)	133 (131–135)	–22,6*	< 0,05
ДАДд., мм рт. ст.	98 (96–99)	84 (79–83)	–13,8*	97 (96–100)	82 (80–83)	–18,0*	< 0,05
САДн., мм рт. ст.	148 (141–150)	127 (123–129)	–14,6*	147 (141–149)	126 (122–129)	–15,5*	нз
ДАДн., мм рт. ст.	89,5 (86–92)	76 (71–79)	–16,3*	91 (88–94)	72 (70–78)	–19,3*	нз
ИВ САДд., %	53 (51–56)	33 (24–38)	–42,1*	54 (52–57)	23 (22–30)	–54,9*	< 0,05
ИВ САДн., %	48 (44–56)	34 (30–38)	–27,4*	52 (48–61)	32 (27–37)	–32,8*	нз
ИВ ДАДд., %	35 (33–36)	25 (22–26)	–31,3*	35 (34–37)	22 (20–23)	–38,2*	< 0,05
ИВ ДАДн., %	31 (27–40)	25 (19–29)	–18,5*	36 (30–43)	28 (23–29)	–20,2*	нз
Вар САДд., мм рт. ст.	29 (27–30)	15 (14–16)	–43,7*	28 (27–30)	13 (12–15)	–48,2*	нз
Вар САДн., мм рт. ст.	25 (20–29)	19 (16–21)	–23,8*	23 (19–26)	11 (9–13)	–51,2*	< 0,05
Вар ДАДд., мм рт. ст.	23 (22–24)	12 (11–13)	–47,8*	23 (22–26)	11 (10–12)	–54,3*	< 0,05
Вар ДАДн., мм рт. ст.	16 (13–17)	11 (10–13)	–30,1*	18 (17–21)	10 (9–14)	–43,4*	< 0,05
ВУП САД, мм рт. ст.	48 (39–57)	36 (29–38)	–24,7*	49 (45–55)	31 (28–39)	–36,7*	< 0,05
ВУП ДАД, мм рт. ст.	36 (29–38)	28 (26–33)	–21,2*	34 (28–37)	22 (19–25)	–34,3*	< 0,05
СУП САД, мм рт. ст./ч	27 (24–32)	19 (15–24)	–28,6*	31 (29–35)	12 (10–14)	–59,8*	< 0,05
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	19 (16–22)	12 (10–16)	–35,1*	20 (18–24)	10 (9–13)	–48,1*	< 0,05

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема; Δ2_м % — различие (в %) между показателями до и через 48 недель лечения в группе 2 м; Δ2_ж % — различие (в %) между показателями до и через 48 недель лечения в группе 2 ж; * — p < 0,0001 — значимость различий между показателями до и через 48 недель лечения; pΔ2_{м-ж} — значимость различий степени изменения показателей суточного мониторинга артериального давления через 48 недель лечения в группах 2 м и 2 ж; нз — нет значимых различий.

Рисунок 2. Количество солерезистентных мужчин и женщин, достигших целевого уровня артериального давления, с различными типами суточного профиля артериального давления до и через 48 недель лечения



Примечание: * — $p < 0,01$ — значимость различий регистрации профиля «dipper» и «non-dipper» до и через 48 недель терапии.

Таблица 5

ДИНАМИКА СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, УРОВНЕЙ КАЛИЯ И НАТРИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ГРУППАХ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ И СОЛЕРЕЗИСТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Группы пациентов	Солечувствительные пациенты					
	Группа 1 м (мужчины, n = 31)			Группа 1 ж (женщины, n = 32)		
Показатель	До начала лечения	Через 48 недель	p	До начала лечения	Через 48 недель	p
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62 (58–64)	83 (73–93,5)	0,00004	61 (55–64)	77 (72–92)	0,00001
K ⁺ , ммоль/л	4,8 (4,55–4,9)	4,65 (4,3–4,9)	0,199	4,75 (4,6–4,9)	4,7 (4,4–4,8)	0,09
Na ⁺ , ммоль/л	142,5 (141,8–143)	142,3 (141–142,5)	0,06	142,6 (141,6–144)	142,4 (141,5–144)	0,64
Группы пациентов	Солерезистентные пациенты					
	Группа 2 м (мужчины, n = 31)			Группа 2 ж (женщины, n = 39)		
Показатель	До начала лечения	Через 48 недель	p	До начала лечения	Через 48 недель	p
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	63 (60–73)	85,5 (76–98)	0,00002	62 (55–64)	87 (74–96)	0,00001
K ⁺ , ммоль/л	4,8 (4,6–4,9)	4,7 (4,3–4,9)	0,27	4,7 (4,4–4,9)	4,6 (4,2–4,8)	0,08
Na ⁺ , ммоль/л	142,4 (141,8–143)	142,1 (141–143,7)	0,86	142 (141–142,6)	142,3 (140,5–144)	0,45

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; p — значимость различий между показателями до и через 48 недель лечения.

Несколько иными оказались результаты сопоставления влияния терапии на суточный профиль АД в группах солерезистентных больных. Так, нормализация варианта суточной кривой (тип «dipper») на фоне лечения регистрировалась чаще у солерезистентных женщин по сравнению с мужчинами: в 51,3 и 35,5% случаев соответственно ($p = 0,048$) (рис. 2).

Важно, что на фоне комбинированной фармакотерапии ни в одной из групп пациентов значимые нежелательные явления не регистрировались. В группе солерезистентных больных у 2 пациенток в начале лечения регистрировалась слабость, однако данные симптомы в дальнейшем нивелировались и не потребовали отмены терапии. В течение периода наблюдения у пациентов не наблюдалось значимых и требующих коррекции терапии изменений уровней калия и натрия сыворотки крови (табл. 5). Более того, через 48 недель лечения во всех группах больных определялось значимое увеличение СКФ, что свидетельствовало о наличии нефропротективного эффекта используемой комбинации антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин с РАГ независимо от солечувствительности (табл. 5).

Таким образом, назначение в дополнение к полнодозовой трехкомпонентной антигипертензивной терапии прямого ингибитора ренина у пациентов с РАГ и АО позволило добиться нормализации АД у подавляющего большинства больных независимо от пола и солечувствительности. Вместе с тем нельзя не учитывать тот факт, что при наличии солечувствительности данный вариант терапии обеспечивал практически равный антигипертензивный эффект как у мужчин, так и у женщин. В группах солерезистентных больных имело место значимое преимущество включения алискирена в состав терапии у женщин с АО по сравнению с мужчинами.

Обсуждение

Гендерные особенности эффективности различных вариантов комбинированной фармакотерапии у пациентов с РАГ и АО, тем более в зависимости от солечувствительности, практически не исследованы. В нашей работе мы попытались оценить антигипертензивную эффективность комбинированной фармакотерапии, включающей прямой ингибитор ренина алискирен, у мужчин и женщин с РАГ и АО с учетом солечувствительности. Следует отметить, что в настоящее время имеются немногочисленные данные о неодинаковой гипотензивной реакции солечувствительных и солерезистентных больных на различные классы антигипертензивных препаратов [17, 18]. Например, считается, что при наличии солечувствительности оптимальным является вклю-

чение в состав терапии диуретика и антагониста кальция, а при солерезистентности — иАПФ [18, 19]. Такой дифференцированный подход и неодинаковые антигипертензивные эффекты препаратов могут объясняться различным функционированием нейрогуморальных систем у пациентов с разной солечувствительностью. Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют, что при высокой чувствительности к соли, как правило, имеет место низкая активность ренина и гиперактивация симпатoadреналовой системы (САС), тогда как при солерезистентности, напротив, высокая активность РААС [20].

Результаты нашего исследования продемонстрировали сопоставимые частоту достижения целевых значений АД, позитивные изменения СМАД и нормализацию суточного профиля АД у солечувствительных мужчин и женщин с РАГ и АО. Можно предполагать, что у данной категории больных высокая активность САС является одним из ключевых механизмов повышения АД. Нельзя забывать и о том, что у наших пациентов имелось АО, являющееся клиническим проявлением инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, также ассоциирована с гиперактивацией САС [21]. Безусловно, возникает вопрос: чем объяснить эффективность комбинированной терапии, включающей алискирен, у пациентов с низким уровнем ренина плазмы крови и гиперсимпатикотонией? С одной стороны, известно, что иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретики способствуют повышению уровня и активности ренина плазмы крови [22, 23]. Следовательно, можно предполагать, что использование у солечувствительных пациентов с РАГ комбинированной терапии, включавшей прямой ингибитор ренина, обеспечивает дополнительный клинический эффект именно за счет блокады «ренинового» компонента. С другой стороны, исследования последних лет демонстрируют разноплановые и многочисленные патогенетические возможности алискирена. Кроме вполне закономерного подавления активности РААС, для данного препарата показана возможность уменьшать активность и симпатической нервной системы при АГ [24]. Более того, в эксперименте центральная инфузия алискирена предупреждала чрезмерную активацию САС у солечувствительных животных с индуцированной АГ [25]. Таким образом, значимая антигипертензивная эффективность комбинированной терапии, включающей прямой ингибитор ренина, у пациентов с РАГ, АО и солечувствительностью объясняется возможной способностью модулировать патогенетические механизмы повышения АД в данной клинической

ситуации. Отсутствие значимых половых различий эффективности четырехкомпонентной комбинации у солечувствительных больных можно отчасти объяснить сопоставимой активностью САС у мужчин и женщин с РАГ и АО.

В группах солерезистентных пациентов, как мужчин, так и женщин, на фоне терапии также отмечалась существенная и статистически значимая позитивная динамика показателей офисного АД, а также СМАД. Вместе с тем, по данным СМАД, в группе женщин по сравнению с мужчинами через 48 недель наблюдения регистрировалось более выраженное уменьшение ключевых параметров суточного профиля. Эффективность комбинации антигипертензивных препаратов, включавшей алискирен, при РАГ и солерезистентности можно объяснить хорошо известным фактом наличия высокой активности ренина плазмы крови у данной категории больных [20, 26, 27]. В этом случае реализуются эффекты как иАПФ, так и алискирена, направленные на снижение активности РААС. Вместе с тем именно активация и уровень различных компонентов РААС во многом определяются половыми различиями. Известно, что в репродуктивном возрасте активность ренина плазмы выше у мужчин, однако у женщин перименопаузального периода активность ренина плазмы существенно увеличивается [28]. Кроме того, установлено, что у женщин в менопаузе регистрируется более высокая, чем у мужчин сопоставимого возраста, концентрация альдостерона [29]. Важно и то, что именно у женщин концентрация альдостерона значимо и напрямую коррелирует с активностью ренина плазмы [30]. В свою очередь, и иАПФ, и алискирен обладают антиальдостероновым действием [30].

Следовательно, можно предполагать, что у солерезистентных больных именно гендерные особенности функционирования РААС в определенной степени объясняют более выраженную эффективность комбинации иАПФ, антагониста кальция, диуретика и алискирена у женщин по сравнению с мужчинами, показанную в нашей работе. Однако это не исключает наличия и более «тонких» механизмов, объясняющих гендерные особенности антигипертензивных эффектов комбинированной терапии, включающей различные блокаторы РААС, что требует дальнейшего изучения в специально спланированных исследованиях.

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали достаточно высокую эффективность включения прямого ингибитора ренина алискирена в состав комбинированной антигипер-

тензивной терапии как у мужчин, так и у женщин с РАГ и АО независимо от солечувствительности. В то же время у солечувствительных пациентов антигипертензивные эффекты алискирена оказались сопоставимыми независимо от пола, тогда как у солерезистентных более значимые результаты были получены именно у женщин в сравнении с мужчинами. Вероятно, учет данных фактов может способствовать персонифицированному подходу к выбору фармакотерапии у мужчин и женщин с РАГ и АО в зависимости от солечувствительности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the U.S.A. 1988–2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046–58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189
2. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898–902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Diagnostics and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations. *Sistemnye gipertenzii* = *Systemic Hypertension*. 2010;3:5–26. In Russian].
4. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli F et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805–16. doi: 10.1001/jama.290.21.2805
5. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2002;4(6):393–404. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x
6. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: Results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012–21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850
7. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2461–67. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.061
8. Козиолова Н. А., Шатунова И. М., Лазарев И. А. Особенности антигипертензивной терапии в профилактике развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности лечению. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(7):4–9. [Koziołova NA, Shatunova IM, Lazarev IA. Antihypertensive therapy and left ventricular hypertrophy prevention in patients with essential arterial hypertension and high treatment compliance. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(7):4–9. In Russian].

9. Чазова И. Е., Фомин В. В., Разуваева М. А., Вигдорчик А. В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии REGATA-ПИРИМА. Системные гипертензии. 2010;3:34–41. [Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, Vigdorichik AV. Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation (Russian Register of uncontrolled and resistant arterial hypertension — REGATA-PRIMA). *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2010;3:34–41. In Russian].
10. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell’Italia LJ et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475–81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235
11. Weinberger MH, Fineberg NS. Salt sensitivity in hypertensive humans. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):429–32. doi: 10.1161/01.HYP.37.2.429
12. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510–26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
14. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y et al. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure. *Monitoring J Hypertens*. 2008;26(8):1505–26. doi: 10.1097/HJH.0b013e328308da66
15. Харченко В. И., Люсов В. А., Рифаи М. А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Тер. арх.* 1984;56(12):48–55. [Harchenko VI, Lusov VA, Rifai MA et al. Salt, water stress and water-sodium metabolism in patients with essential hypertension. *Ther Arkh*. 1984;56(12):48–55. In Russian].
16. Gerds E, Lund-Johansen P, Omvik P. Reproducibility of salt sensitivity testing using a dietary approach in essential hypertension. *J Hum Hypertension*. 1999;13(6):375–384.
17. Campese VM, Karulan F. Salt sensitivity in hypertension: implication for the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2(2 Suppl 1):53–61.
18. Matthew RW, Chrysant SG. Influence of race and dietary salt on the anti-hypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel antagonist in salt-sensitive hypertensives. *Hypertension* 1998;31(5):1088–96.
19. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration*. *Lancet*. 2000;356(9246):1955–64. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03307-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03307-9)
20. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M, Watanabe T, Otsuki M, Felder RA et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(1):77–82. doi: 10.3945/ajcn.2009.29028
21. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227–39. doi: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
22. Weber MA, Lopez-Ovejero JA, Drayer JJ, Case DB, Laragh JH. Renin reactivity as a determinant of responsiveness to antihypertensive treatment. *Arch Intern Med*. 1977;137(3):284–89.
23. Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens*. 2007;20(5):587–97. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.04.001/
24. Okada Y, Jarvis SS, Best SA, Bivens TB, Adams-Huet B, Levine BD et al. Chronic renin inhibition lowers blood pressure and reduces upright muscle sympathetic nerve activity in hypertensive seniors. *J Physiol*. 2013;591(23):5913–22. doi: 10.1113/jphysiol.2013.261362
25. Huang BS, White RA, Bi L, Leenen FH. Central infusion of aliskiren prevents sympathetic hyperactivity and hypertension in Dahl salt-sensitive rats on high salt intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(7):825–32. doi:10.1152/ajpregu.00368.2011
26. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin Sh. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(2):102–12. doi: 10.1177/1470320310381912
27. Nguyen GI, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest*. 2002;109(11):1417–27. doi: 10.1172/JCI14276
28. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37(5):1199–1208.
29. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Панферова Е. К. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией. *РФК*. 2010;6(3):306–310. [Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova JuN, Panferova EK. The gender features of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Rational Pharmacother Card*. 2010;6(3):306–310. In Russian].
30. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL et al. Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):17–24. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.740704

Информация об авторах

Фендрикова Александра Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Гаркуша Екатерина Сергеевна — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Author information

Alexandra V. Fendrikova, MD, PhD, Associate Professor, Kuban State Medical University;

Vitaly V. Skibitsky, MD, PhD, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Kuban State Medical University;

Ekaterina S. Garkusha, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, Kuban State Medical University.