

## Гендерные особенности эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца

Скибицкий В. В., Городецкая Е. В., Фендрикова А. В., Кудряшов Е. А.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар, Россия

**Цель.** Оценка гендерных особенностей эффективности комбинированной антигипертензивной терапии зопеноприлом и валсартаном при одно- и двукратном режиме суточного дозирования у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование включены 98 мужчин и 100 женщин с АГ и ИБС, которые рандомизированы в 6 групп с учетом гендерных различий и варианта получаемой терапии: I и IV группы (женщины и мужчины) – зопеноприл 30 мг/сут. утром; II и V группы (женщины и мужчины) – валсартан 160 мг утром; III и VI группы (мужчины и женщины) – валсартан 80 мг 2 раза в сут. Все пациенты дополнительно получали β-адреноблокатор метопролола сукцинат и диуретик гидрохлоротиазид. Период наблюдения составил 24 нед. Исходно и через 24 нед. проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

**Результаты.** У мужчин применение зопеноприла и валсартана 2 раза в сут. обеспечивало достижение целевых значений АД у большинства больных, а также существенное улучшение основных параметров СМАД и нормализацию суточного профиля АД у 70%

и 66,7% пациентов, соответственно. У женщин наибольшее число больных с целевыми уровнями АД, наиболее значимые позитивные изменения показателей СМАД и регистрация профиля “dipper” в 78,8% случаев отмечалось при двукратном использовании валсартана.

**Заключение.** При АГ и стабильной ИБС наибольшая антигипертензивная эффективность у мужчин наблюдалась при использовании ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (зопеноприла) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) 2 раза в сут., у женщин – при применении валсартана, особенно двукратно в течение суток.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, гендерные особенности антигипертензивной фармакотерапии.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(5): 14–21  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-14-21>

Поступила 16/09-2014

Принята к публикации 01/10-2014

### Gender specifics of the combination antihypertension therapy efficacy in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease

Skibitsky V. V., Gorodetskaya E. V., Fendrikova A. V., Kudryashov E. A.

SBEI HPE Kuban' State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar, Russia

**Aim.** To evaluate gender specifics of the efficacy of combination antihypertensive therapy by zofenopril and valsartan by QD or BID schedule in patients with arterial (AH) and stable coronary heart disease (CHD).

**Material and methods.** Totally 98 men and 100 women were included with AH and CHD, who were randomized into 6 groups according to their gender differences and type of the therapy taken: I and IV groups (women and men) – zofenopril 30 mg/day in the morning, II and V groups (women and men) – valsartan 160 mg in the morning, III and VI groups (men and women) – valsartan 80 BID. All patients took β-adrenoblocker metoprolol succinate and diuretic hydrochlorothiazide. Follow-up period was 24 weeks. At the baseline and in 24 weeks, also ambulatory blood pressure monitoring performed (ABPM).

**Results.** In men zofenopril intake and valsartan BID led to the achievement of target blood pressure values in most of the patients, as significant increase of the main ABPM parameters and profile normalization in 70% and 66,7% patients, resp. In women there were more patients with target BP, more significant positive changes in ABPM with “dipper” profile in 78,8% cases in the group of BID valsartan.

**Conclusion.** In AH and stable CHD maximum antihypertensive efficacy in men was shown with ACE inhibitor zofenopril and ARA valsartan BID, in women – in valsartan, especially two times per day.

**Keywords:** arterial hypertension, gender differences of antihypertensive pharmacotherapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (5): 14–21  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-14-21>

АГ – артериальная гипертония, АГТ – антигипертензивная терапия, АД – артериальное давление, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, Вар – вариабельность, ВУП – величина утреннего подъема артериального давления, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИВ – индекс времени, РАС – ренин-ангиотензиновая система, САД – систолическое артериальное давление, СИ – суточный индекс, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, СПАД – суточный профиль артериального давления, СУП – скорость утреннего подъема артериального давления, ФК – функциональный класс, ЦУ – целевой уровень, ЧСС – число сердечных сокращений.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (495) 414-60-67

e-mail: alexandra2310@rambler.ru

[Скибицкий В. В.\* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Городецкая Е. В. – врач-кардиолог МБУЗ КГК БСМП, Фендрикова А. В. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Кудряшов Е. А. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии].

## Введение

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) является частой клинической ситуацией и сопровождается значительным увеличением риска развития кардиоваскулярных осложнений. В этой связи актуально проведение рациональной и максимально эффективной терапии, обеспечивающей не только контроль над симптомами АГ и ИБС, но и улучшение прогноза. Согласно современным рекомендациям одну из ключевых позиций в лечении таких пациентов занимают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [1-4].

Одним из дискуссионных вопросов современной кардиологии являются гендерные особенности эффективности различных блокаторов РАС, в т.ч. при сочетании АГ и стабильной ИБС. Недостаточно изучены хронофармакологические аспекты антигипертензивной терапии (АГТ) при коморбидной патологии у мужчин и женщин, что достаточно актуально с учетом суточных колебаний активности основных компонентов РАС при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка гендерных особенностей эффективности комбинированной АГТ: ИАПФ зофеноприлом и БРА валсартаном при одно- и двукратном режиме суточного дозирования у пациентов с АГ и стабильной ИБС.

## Материал и методы

В исследование были включены 198 пациентов — 98 мужчин (средний возраст  $59,6 \pm 3,5$  лет) и 100 женщин (средний возраст  $57,2 \pm 3,7$  лет).

Критерии включения в исследование:

- АГ 2 степени;
- отсутствие достижения целевого уровня артериального давления (ЦУ АД) на фоне предшествующей (не менее 3 мес.) АГТ;
- стенокардия напряжения I-II функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов;
- наличие информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

В исследовании не участвовали больные с нестабильной стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда и/или инсультом в предшествующие 6 мес., сложными нарушениями ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК (по NYHA), сахарным диабетом 1 и 2 типов, вторичной АГ, тяжелыми соматическими или психическими заболеваниями, определяющими неблагоприятный прогноз в ближайшие годы.

АГ 2 степени диагностировалась в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010) [1]. Стабильную стенокардию II ФК диагностировали согласно рекомендациям ВНОК (2008), включая результаты нагрузочного (тредмил) теста [2].

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

Для сравнительной оценки эффективности 3 вариантов комбинированной АГТ в зависимости от пола все пациенты с АГ и ИБС были рандомизированы методом “конвертов” в 6 групп лечения:

- больные I группы (женщины,  $n=37$ ) и IV группы (мужчины,  $n=33$ ) получали однократно в утренние часы комбинацию ИАПФ зофеноприла 30 мг,  $\beta$ -адрено-блокатора ( $\beta$ -АБ) метопролола сукцината 50 мг и диуретика гидрохлоротиазида 12,5 мг;

- больные II группы (женщины,  $n=31$ ) и V группы (мужчины,  $n=34$ ) получали однократно в утренние часы комбинацию БРА валсартана 160 мг, метопролола сукцината 50 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг.

- больным III группы (женщины,  $n=32$ ) и VI группы (мужчины,  $n=31$ ) была назначена комбинированная терапия, включавшая валсартан в дозе 80 мг 2 раза в сут. (утром и вечером), метопролола сукцинат 50 мг утром и гидрохлоротиазид 12,5 мг утром.

Эффективность стартовой терапии оценивалась через 8 нед. после включения в исследование. Лечение считалось эффективным при достижении уровня АД  $<140/90$  мм рт.ст. [1, 3]. Для пациентов II и IV групп предполагалась еще одна ступень в случае недостижения целевого АД — перевод на двукратный прием валсартана с последующей оценкой достигнутого уровня АД через 4 нед. наблюдения. В течение наблюдения проводилась титрация дозы  $\beta$ -АБ для достижения целевых значений числа сердечных сокращений (ЧСС) 55–60 уд/мин. К моменту окончания исследования средняя доза метопролола сукцината была сопоставимой во всех группах и составила  $95,7 \pm 6,5$  мг/сут. в I группе,  $99,2 \pm 5,8$  мг/сут. во II группе,  $97,5 \pm 5,4$  мг/сут. в III группе и  $103,6 \pm 6,6$ ,  $105,3 \pm 6,8$ ,  $102,8 \pm 7,0$  мг/сут. у мужчин IV, V и VI групп, соответственно. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В случае недостижения ЦУ АД при применении трехкомпонентной терапии больным дополнительно назначали амлодипин в суточной дозе 5 мг и исключали из последующего анализа эффективность лечения.

Все пациенты получали антиагрегантные (ацетилсалициловая кислота 125 мг/сут.) и липид-снижающие (розувастатин 10–20 мг/сут.) средства, а также им была рекомендована гипохолестериновая диета.

Всем включенным в исследование больным исходно, через 8 и 24 нед. терапии проводили общеклиническое обследование, биохимический анализ крови (определение уровней креатинина, электролитов, аспарагиновой аминотрансферазы, аланиновой аминотрансферазы, креатинфосфокиназы, глюкозы, липидного спектра). Оценка офисного АД проводилась согласно современным рекомендациям [1, 3].

Исходно и через 24 нед. наблюдения выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы Tonoport V (General Electric, Германия). Анализировали среднесуточные, дневные и ночные характеристики АД, показатели вариабельности (Var) АД, индекс времени (ИВ) АГ, величина и скорость утреннего подъема АД (ВУП и СУП), а также суточный индекс (СИ).

С учетом СИ выделяли 4 типа суточного профиля АД (СПАД): “dipper”, “non-dipper”, “over-dipper”, “night-reaker” [5, 6]. Оценка эффективности терапии по данным СМАД проводилась согласно критериям ВНОК/РМОАГ и ESH/ESC 2013 [1, 3].

Таблица 1

Клиническая характеристика больных до начала комбинированной АГТ ( $M \pm m$ )

Показатель	Женщины, n=100			Мужчины, n=98		
	Группа I Зофеноприл 30 мг 1 раз/сут. n=37	Группа II Валсартан 160 мг 1 раз/сут. n=31	Группа III Валсартан 80 мг 2 раз/сут. n=32	Группа IV Зофеноприл 30 мг 1 раз/сут. n=33	Группа V Валсартан 160 мг 1 раз/сут. n=34	Группа VI Валсартан 80 мг 2 раз/сут. n=31
Возраст, годы	56,8±3,9	57,1±3,1	58,9±3,4	60,3±3,6	58,6±3,4	59,6±3,5
ИМТ, 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
ЧСС, 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

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Количество мужчин и женщин, достигших ЦУ АД на фоне применения различных вариантов комбинированной АГТ

Количество пациентов, n	Мужчины			Женщины		
	Зофеноприл 1 раз/сут. n=33	Валсартан 1 раз/сут. n=34	Валсартан 2 раза/сут. n=44	Зофеноприл 1 раз/сут. n=37	Валсартан 1 раз/сут. n=31	Валсартан 2 раза/сут. n=36
Достигли ЦУ АД	30	21*	36	26	27	33**

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между количеством мужчин, достигших ЦУ АД на фоне терапии, основанной на зофеноприле и валсартане 1 раз в сут., \*\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между количеством женщин, достигших ЦУ АД на фоне терапии, основанной на зофеноприле и валсартане 2 раз в сут.

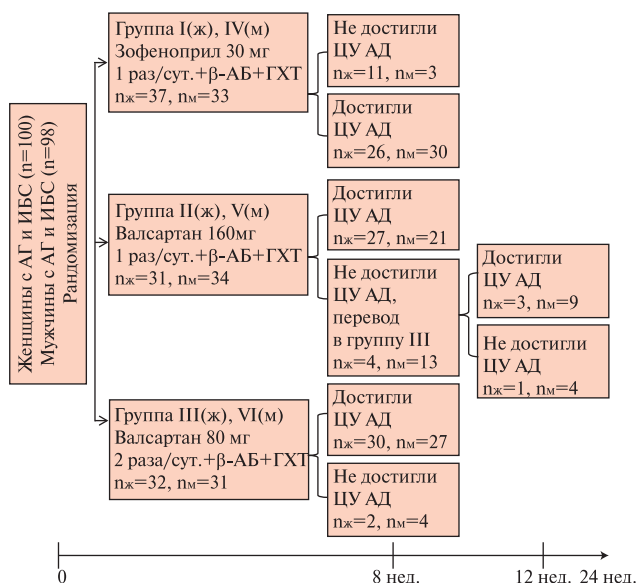


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ГХТ — гидрохлортиазид, п<sub>ж</sub> — количество женщин, п<sub>м</sub> — количество мужчин.

Через 8, 12 и 24 нед. от начала исследования оценивали безопасность терапии. Через 8 нед. у 3 женщин из группы I был зафиксирован сухой кашель. Учитывая то, что ЦУ АД у них также не был достигнут, эти пациенты были исключены из дальнейшего наблюдения в соответствии с дизайном исследования (рисунок 1).

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ “STATISTICA 6.1”

(StatSoft Inc, США). При анализе применялись методы параметрической статистики, данные представлены в виде  $M \pm m$ . Множественные сопоставления между качественными признаками проводились по критерию  $\chi^2$  с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

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

Через 8 нед. комбинированной АГТ ЦУ АД был зафиксирован у 26 (70,3%) женщин I группы, 27 (87,1%) II группы, 30 (93,8%) III группы и у 30 (90,9%) мужчин IV группы, 21 (61,8%) V группы, 27 (87,1%) VI группы.

Женщины I и III групп и мужчины IV и VI групп, не достигшие ЦУ АД через 8 нед. в соответствии с дизайном исследования (рисунок 1) были исключены из дальнейшего наблюдения. Во II группе 4 женщинам и в V группе 13 мужчинам был изменен режим применения валсартана с одно- на двукратный прием, что обеспечило достижение ЦУ АД еще у 3 женщин и 9 мужчин соответствующих групп.

Таким образом, через 12 нед. наблюдения ЦУ АД был зафиксирован у 90,9% мужчин, получающих зофеноприл. Применение валсартана 1 и 2 раза в сут. сопровождалось достижением ЦУ АД у 61,8% и 81,8% мужчин, соответственно (таблица 2). Сле-

Таблица 3

Динамика показателей СМАД у мужчин на фоне применения различных вариантов комбинированной АГТ ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа IV Зофеноприл n=30		$\Delta_4\%$	Группа V Валсартан 1 раз/сут. n=21		$\Delta_5\%$	Группа V Валсартан 2 раза/сут. n=36		$\Delta_6\%$	$p_{4-5}$		
	До лечения	Через 24 нед. лечения		До лечения	Через 24 нед. лечения		До лечения	Через 24 нед. лечения		$p_{5-6}$	$p_{4-6}$	
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	160,6 $\pm$ 7,2	125,0 $\pm$ 5,1*	-22,2	162,3 $\pm$ 7,3	132,9 $\pm$ 6,0*	-18,1	160,6 $\pm$ 7,1	128,2 $\pm$ 5,0*	-20,2	нд	нд	нд
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	102,3 $\pm$ 5,0	75,0 $\pm$ 4,3*	-26,7	103,8 $\pm$ 4,6	75,8 $\pm$ 7,3*	-27,0	100,2 $\pm$ 4,7	75,1 $\pm$ 4,2*	-25,0	нд	нд	нд
САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	164,1 $\pm$ 7,6	130,1 $\pm$ 5,6*	-20,7	168,4 $\pm$ 7,5	133,9 $\pm$ 5,2*	-20,6	163,8 $\pm$ 7,5	132,2 $\pm$ 5,1*	-19,3	нд	нд	нд
ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	103,4 $\pm$ 4,9	78,4 $\pm$ 4,6*	-24,5	103,6 $\pm$ 4,5	85,9 $\pm$ 3,6*	-17,1	103,8 $\pm$ 4,8	75,9 $\pm$ 4,3*	-26,9	нд	нд	нд
ИВ САД <sub>д</sub> , %	58,2 $\pm$ 5,1	23,3 $\pm$ 3,1*	-60,0	78,3 $\pm$ 3,4	57,0 $\pm$ 2,7*	-27,2	60,7 $\pm$ 3,9	24,1 $\pm$ 2,5*	-60,3	<0,05	<0,05	нд
ИВ ДАД <sub>д</sub> , %	42,3 $\pm$ 4,6	21,9 $\pm$ 2,0*	-48,2	70,2 $\pm$ 3,1	48,6 $\pm$ 2,5*	-30,8	42,8 $\pm$ 4,6	24,8 $\pm$ 2,0*	-42,1	нд	нд	нд
ВарСАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	25,3 $\pm$ 2,4	14,9 $\pm$ 1,5*	-41,1	28,1 $\pm$ 1,2	21,5 $\pm$ 0,9*	-23,5	26,3 $\pm$ 2,5	14,8 $\pm$ 1,3*	-43,7	нд	нд	нд
ВарДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	20,5 $\pm$ 1,8	13,0 $\pm$ 1,3*	-36,6	23,2 $\pm$ 1,2	19,8 $\pm$ 0,8	-14,7	19,2 $\pm$ 1,3	14,5 $\pm$ 0,7*	-24,5	нд	нд	нд
САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	154,1 $\pm$ 7,0	119,4 $\pm$ 5,0*	-22,5	157,4 $\pm$ 7,0	126,1 $\pm$ 5,6*	-19,9	150,1 $\pm$ 6,6	122,8 $\pm$ 4,0*	-18,2	нд	нд	нд
ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	97,8 $\pm$ 4,8	69,3 $\pm$ 4,0*	-29,1	97,1 $\pm$ 4,3	74,3 $\pm$ 3,4*	-23,5	95,6 $\pm$ 4,7	71,0 $\pm$ 4,1*	-25,7	нд	нд	нд
ИВ САД <sub>н</sub> , %	55,4 $\pm$ 5,0	19,8 $\pm$ 1,9*	-64,3	73,5 $\pm$ 3,2	58,4 $\pm$ 2,6*	-20,5	54,8 $\pm$ 3,7	25,7 $\pm$ 1,2*	-53,1	<0,005	<0,05	нд
ИВ ДАД <sub>н</sub> , %	31,0 $\pm$ 3,1	19,3 $\pm$ 1,7*	-37,7	68,7 $\pm$ 3,0	53,9 $\pm$ 2,4*	-21,5	41,4 $\pm$ 3,5	21,2 $\pm$ 1,1*	-48,8	нд	<0,05	нд
ВарСАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	22,2 $\pm$ 2,2	13,8 $\pm$ 1,3*	-37,8	25,5 $\pm$ 1,0	20,9 $\pm$ 0,8	-18,0	21,1 $\pm$ 2,1	14,5 $\pm$ 1,2*	-31,3	нд	нд	нд
ВарДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	17,0 $\pm$ 1,8	10,4 $\pm$ 1,1*	-38,8	19,3 $\pm$ 0,8	17,4 $\pm$ 0,7	-9,8	17,2 $\pm$ 1,6	11,7 $\pm$ 1,1*	-32,0	<0,05	<0,05	нд
ВУП САД, мм рт.ст.	46,2 $\pm$ 4,1	30,2 $\pm$ 2,4*	-34,6	47,8 $\pm$ 2,0	36,8 $\pm$ 1,6*	-22,9	45,0 $\pm$ 3,3	34,0 $\pm$ 2,5*	-24,4	нд	нд	нд
ВУП ДАД, мм рт.ст.	32,3 $\pm$ 2,8	22,3 $\pm$ 2,1*	-31,0	38,8 $\pm$ 1,7	29,5 $\pm$ 1,4*	-24,0	33,4 $\pm$ 2,2	24,6 $\pm$ 2,1*	-26,3	нд	нд	нд
СУП САД, мм рт.ст./ч	15,2 $\pm$ 1,5	9,0 $\pm$ 0,8*	-40,8	23,0 $\pm$ 1,3	19,8 $\pm$ 1,1	-13,9	20,2 $\pm$ 1,4	14,1 $\pm$ 0,8*	-30,2	<0,05	нд	нд
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12,0 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 0,7*	-28,3	22,2 $\pm$ 1,2	18,9 $\pm$ 0,8	-14,9	21,2 $\pm$ 0,9	15,2 $\pm$ 0,7*	-28,3	нд	нд	нд

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения в каждой группе;  $\Delta\%_{4,5,6}$  – динамика показателя (в %) через 24 нед. лечения в группах;  $p_{4-5}$  – достоверность различий значений  $\Delta\%$  между группами IV и V;  $p_{5-6}$  – между группами V и VI;  $p_{4-6}$  – между группами IV и VI; нд – недостоверно.

дует отметить, что по числу пациентов с ЦУ АД терапия, основанная на зофеноприле, оказалась достоверно более эффективной, чем использование валсартана 1 раз в сут., тогда как эффективность лечения валсартаном 2 раза в сут. и зофеноприлом у мужчин была сопоставимой.

Среди женщин наибольшее количество пациенток с ЦУ АД ( $n=33$ , 91,7%) было зарегистрировано в III группе, получавшей валсартан 2 раза в сут. (таблица 2). Более того, в отношении достижения ЦУ АД двукратный прием валсартана у женщин был достоверно более эффективен, чем применение зофеноприла.

При сравнении количества мужчин и женщин с зафиксированным ЦУ АД, получавших одинако-

вую терапию, выявлено некоторое преимущество использования зофеноприла у мужчин в сравнении с группой женщин (рисунок 2). Применение валсартана 1 раз в сут. сопровождалось достижением ЦУ АД достоверно чаще у женщин, чем у мужчин. На фоне двукратного приема валсартана количество мужчин и женщин с ЦУ АД оказалось сопоставимым (рисунок 2).

Через 24 нед. наблюдения во всех группах независимо от гендерных различий и варианта выбранной терапии наблюдалась положительная динамика показателей СМАД (таблицы 3 и 4).

Вместе с тем в группах мужчин достоверное изменение всех параметров СМАД отмечалось при

Таблица 4

Динамика показателей СМАД у женщин на фоне применения различных вариантов комбинированной АГТ ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа I Зофеноприл n=26		$\Delta_1\%$	Группа II Валсартан 1 раз/сут. n=27		$\Delta_2\%$	Группа III Валсартан 2 раза/сут. n=33		$\Delta_3\%$	$P_{1-2}$		
	До лечения	Через 24 нед. лечения		До лечения	Через 24 нед. лечения		До лечения	Через 24 нед. лечения		$P_{2-3}$		$P_{1-3}$
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	168,1±7,8	132,1±5,1*	-19,0	169,9±7,3	129,7±5,8*	-19,9	168,3±7,4	122,5±5,0*	-24,5	нд	нд	нд
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	99,6±4,9	84,1±4,5*	-15,6	99,7±4,5	81,5±3,3*	-18,3	98,8±4,6	70,0±4,7*	-29,1	нд	нд	нд
САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	166,0±7,4	134,4±5,2*	-19,0	165,2±7,4	133,7±6,0*	-19,1	165,2±7,3	127,1±5,2*	-23,1	нд	нд	нд
ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	102,2±5,0	83,7±4,0*	-18,1	103,6±4,7	85,1±3,4*	-17,9	102,7±5,0	71,2±4,1*	-30,7	нд	нд	нд
ИБ САД <sub>д</sub> , %	61,1±5,5	39,1±2,8*	-36,0	67,3±2,8	32,7±2,0*	-51,4	63,8±5,1	20,5±3,2*	-67,9	<0,05	нд	<0,05
ИБ ДАД <sub>д</sub> , %	45,6±3,7	34,3±2,0*	-24,8	62,7±1,8	28,0±1,9*	-55,3	59,8±4,0	23,0±1,8*	-61,5	<0,05	нд	<0,05
ВарСАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	26,8±1,4	21,7±1,3*	-19,0	26,2±2,1	16,4±1,7*	-37,4	27,8±2,4	14,6±1,2*	-47,5	нд	нд	<0,05
ВарДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	18,8±0,9	15,9±0,7*	-17,6	21,7±1,8	13,3±0,8*	-22,4	22,4±1,6	10,7±1,0*	-52,2	нд	<0,05	<0,005
САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	151,3±7,1	124,6±5,0*	-17,6	151,5±6,8	122,9±5,5*	-18,9	152,2±7,2	116,7±3,9*	-23,3	нд	нд	нд
ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	94,4±4,7	74,5±4,4*	-21,1	95,3±4,3	71,3±3,2*	-25,2	94,0±4,5	68,3±3,4*	-27,3	нд	нд	нд
ИБ САД <sub>н</sub> , %	53,5±5,2	32,1±1,8*	-40,0	56,5±4,5	17,3±2,8*	-69,4	57,7±5,6	15,1±2,1*	-73,8	<0,05	нд	<0,05
ИБ ДАД <sub>н</sub> , %	32,2±0,8	27,0±0,9*	-16,1	39,4±2,1	19,6±1,4*	-50,3	38,7±3,8	18,4±1,2*	-52,5	<0,05	нд	<0,05
ВарСАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	23,1±1,1	19,5±1,3*	-15,6	24,1±1,1	14,8±0,9*	-38,6	25,0±2,0	12,7±1,2*	-49,2	нд	нд	<0,05
ВарДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	17,7±0,8	14,7±1,1	-16,9	18,0±1,0	12,3±0,8*	-31,7	18,1±1,7	10,4±1,1*	-42,5	нд	нд	<0,05
ВУП САД, мм рт.ст.	43,4±4,1	31,3±2,4*	-27,9	46,3±3,1	30,4±2,6*	-34,3	47,6±4,0	28,2±2,2*	-40,8	нд	нд	нд
ВУП ДАД, мм рт.ст.	33,9±2,5	26,3±2,2*	-22,4	35,3±2,8	24,6±2,1*	-30,3	37,2±2,4	23,0±2,1*	-38,2	нд	нд	нд
СУП САД, мм рт.ст./ч	14,1±0,9	11,5±0,8*	-18,4	21,2±1,6	13,1±1,3*	-38,2	22,7±1,4	8,0±0,9*	-64,8	нд	<0,05	<0,001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12,9±0,6	11,7±0,4	-9,3	20,6±1,2	12,6±0,8*	-38,8	21,9±0,9	8,1±0,8*	-63,0	<0,05	нд	<0,001

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения в каждой группе;  $\Delta\%_{1,2,3}$  – динамика показателя (в %) через 24 нед. лечения в группах;  $p_{1-2}$  – достоверность различий значений  $\Delta\%$  между группами I и II;  $p_{2-3}$  – между группами II и III,  $p_{1-3}$  – между группами I и III; нд – недостоверно.

использовании зофеноприла и валсартана 2 раза в сут., тогда как однократный прием валсартана сопровождался статистически значимым снижением среднесуточных, дневных и ночных уровней систолического и диастолического АД (САД и ДАД), ИВ САД и ИВ ДАД, Вар. САД в дневные часы, а также ВУП АД (таблица 3).

Сравнительный анализ эффективности различных вариантов комбинированной АГТ у мужчин показал, что применение зофеноприла и валсартана 2 раза в сут. обеспечивало достоверно большее умень-

шение ИВ САД днем и ночью, Вар ДАД ночью, чем однократный прием валсартана. Двукратное назначение валсартана способствовало статистически значимо более выраженному снижению ИВ ДАД ночью по сравнению с терапией валсартаном 1 раз в сут. В то же время зофеноприл в большей степени уменьшал СУП САД, чем валсартан, назначенный однократно. Следует отметить, что у мужчин эффективность зофеноприла и двукратного приема валсартана в отношении влияния на основные параметры СМАД была сопоставимой (таблица 3).



В группах женщин применение обоих вариантов режима дозирования валсартана обеспечивало достоверное улучшение всех изученных показателей СМАД. На фоне терапии, основанной на зофеноприле, отмечалось статистически значимое уменьшение всех параметров, за исключением Вар ДАД в ночные часы и СУП ДАД (таблица 4).

При сравнении эффективности различных вариантов АГТ у женщин было выявлено, что как одно-, так и двукратное использование сартана сопровождалось достоверно большим уменьшением ИВ САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также СУП ДАД по сравнению с лечением зофеноприлом. Вместе с тем в плане уменьшения Вар ДАД днем и СУП САД валсартан, назначенный 2 раза в сут., превосходил ИАПФ и однократный прием сартана (таблица 4). Позитивная динамика Вар САД днем и ночью, ДАД ночью была достоверно более значимой при двукратном назначении сартана в сравнении с терапией ИАПФ.

Межполовые различия изменений показателей СМАД через 24 нед. терапии зофеноприлом проявились в достоверно большем уменьшении у мужчин (группа IV) по сравнению с женщинами (группа I) таких показателей как ИВ САД и ДАД, Вар САД и ДАД в дневные и ночные часы, СУП САД и ДАД (таблица 5). Напротив, динамика показателей СМАД (ИВ САД и ДАД, Вар ДАД – в дневные и ночные часы, СУП САД и ДАД) при однократном использовании валсартана у женщин (группа II) была достоверно больше, чем у мужчин (группа V). При двукратном режиме дозирования валсартана степень изменения основных параметров СМАД у мужчин и женщин была сопоставимой. Исключение составили Вар ДАД днем, СУП САД и ДАД, которые статистически значимо в большей степени уменьшились в группе женщин (группа III) в сравнении с мужчинами (группа VI).

На фоне комбинированной АГТ во всех группах отмечалось изменение структуры СПАД. Следует отметить, что исходно группы пациентов существенно не различались по числу больных с различными типами суточных кривых.

Использование каждого из 3-х вариантов терапии независимо от пола сопровождалось увеличением количества больных с профилем АД “dipper”. Вместе с тем у мужчин нормализация СПАД в сравнении с исходными показателями достоверно чаще имела место при назначении зофеноприла и валсартана 2 раза в сут. (рисунок 3). Более того, число пациентов с типом СПАД “dipper” через 24 нед. применения ИАПФ или сартана 2 раза в сут. было достоверно выше по сравнению с группой, получавшей валсартан 1 раз в сут.

В группах женщин на фоне терапии валсартаном независимо от режима дозирования отмечалось статистически значимое, по сравнению с исход-

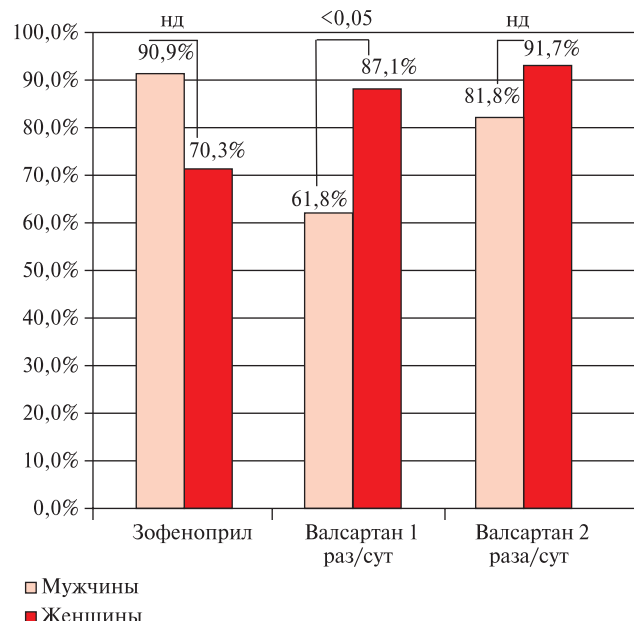


Рис. 2 Количество мужчин и женщин (в %), достигших ЦУ АД через 24 нед. применения одинаковых вариантов комбинированной АГТ.

Примечание:  $p < 0,05$  – достоверность различий по числу мужчин и женщин, достигших ЦУ АД, на фоне применения комбинированной терапии, включавшей валсартан 1 раз в сут.

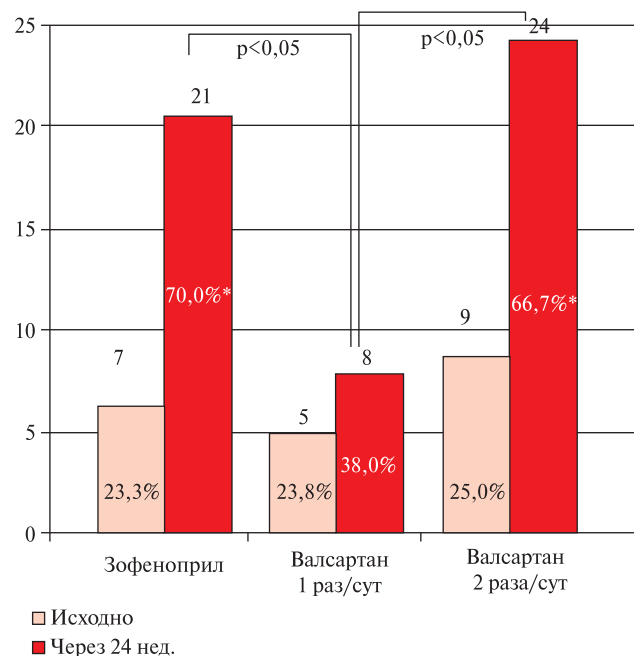


Рис. 3 Количество мужчин (n и %) с профилем “dipper” до и через 24 нед. применения различных вариантов комбинированной АГТ.

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

ным, увеличение числа пациенток с оптимальным СПАД (рисунок 4). Количество женщин с профилем “dipper” было достоверно большим в группе, получавшей валсартан дважды в сут. в сравнении с группой, принимавшей зофеноприл.

Таблица 5

Степень изменения основных показателей СМАД ( $\Delta\%$  от исходных значений, принятых за 100%) у мужчин и женщин с ИБС и АГ через 24 нед применения различных вариантов АГТ

Показатель	Группы, получавшие зофеноприл		Группы, получавшие валсартан 1 раз/сут.		Группы, получавшие валсартан 2 раза/сут.	
	n <sub>м</sub> =33	n <sub>ж</sub> =37	n <sub>м</sub> =34	n <sub>ж</sub> =31	n <sub>м</sub> =31	n <sub>ж</sub> =32
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	-22,2	-19,0	-18,1	-19,9	-19,8	-24,5
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	-26,7	-15,6	-27,0	-15,6	-25,0	-29,1
САДл, мм рт.ст.	-20,7	-19,0	-20,6	-19,1	-19,3	-23,1
ДАДл, мм рт.ст.	-24,5	-18,1	-17,1	-17,9	-26,9	-30,7
ИВ САДл, %	-60,0	-36,0*	-27,2	-51,4*	-60,3	-67,9
ИВ ДАДл, %	-48,2	-24,8*	-30,8	-55,3*	-42,1	-61,5
ВарСАДл, мм рт.ст.	-41,1	-19,0*	-23,5	-37,4	-43,7	-47,5
ВарДАДл, мм рт.ст.	-36,6	-17,6*	-14,7	-22,4*	-24,5	-52,2*
САДн, мм рт.ст.	-22,5	-17,6	-19,9	-18,9	-18,2	-23,3
ДАДн, мм рт.ст.	-29,1	-21,1	-23,5	-25,2	-25,7	-27,3
ИВ САДн, %	-64,3	-40,0*	-20,5	-69,4*	-53,1	-73,8
ИВ ДАДн, %	-37,7	-16,1*	-21,5	-50,3*	-48,8	-52,5
ВарСАДн, мм рт.ст.	-37,8	-15,6*	-18,0	-38,6	-31,3	-49,2
ВарДАДн, мм рт.ст.	-38,8	-16,9*	-9,8	-31,7*	-32,0	-42,5
ВУП САД, мм рт.ст.	-34,6	-27,9	-22,9	-34,3	-24,4	-40,8
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-31,0	-22,4	-24,0	-30,3	-26,3	-38,2
СУП САД, мм рт.ст./ч	-40,8	-18,4*	-13,9	-38,2*	-30,2	-64,8*
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	-28,3	-9,3*	-14,9	-38,8*	-28,3	-63,0*

Примечание: n<sub>м</sub> – количество мужчин, n<sub>ж</sub> – количество женщин; \* – p<0,05 – достоверность различий степени ( $\Delta\%$ ) изменения показателей между группами мужчин и женщин, получавших одинаковую АГТ.

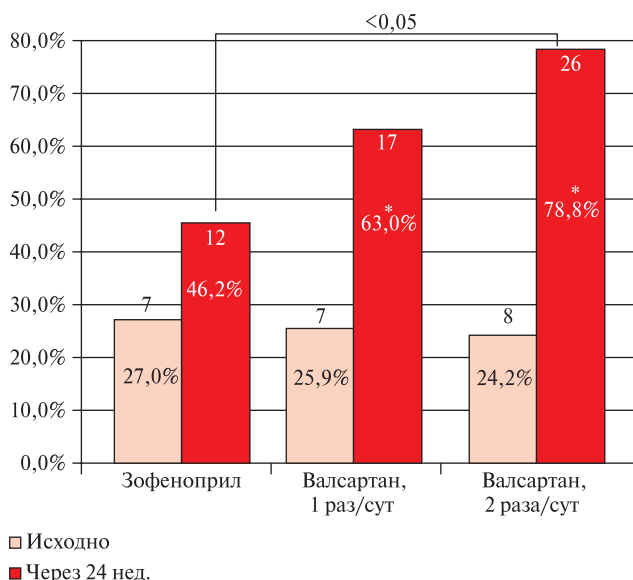


Рис. 4 Количество женщин (n и %) с профилем "dipper" до и через 24 нед. применения различных вариантов комбинированной АГТ.

Примечание: \* – p<0,05 – достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

В то же время статистически значимых различий по количеству мужчин и женщин с типом суточной кривой "dipper", получавших одинаковую терапию, не отмечалось. Однако нельзя не отметить некоторое преимущество применения зофеноприла у мужчин и валсартана 1 раз в сут. у женщин.

Таким образом, анализ антигипертензивной эффективности комбинированной терапии показал определенные преимущества в группах мужчин с АГ и стабильной ИБС зофеноприла и двукратного приема валсартана по сравнению с однократным применением БРА. Использование ИАПФ сопровождалось более значимым антигипертензивным эффектом в группе мужчин в отличие от женщин. Напротив, валсартан, особенно, при назначении 2 раза в сут., оказался более эффективным вариантом терапии у женщин по сравнению с зофеноприлом. Важно и то, что на фоне терапии валсартаном именно в группах женщин отмечалась более выраженная динамика некоторых важных показателей СМАД, чем у мужчин.

## Обсуждение

Результаты представленного исследования показали, что по частоте достижения ЦУ АД, выраженности положительных изменений основных параметров СМАД и нормализации СПАД у мужчин преимущество имеют два варианта комбинированной терапии – основанные на зофеноприле или двукратном применении валсартана. В группах женщин более эффективным оказалось применение сартана, особенно 2 раза в сут., по сравнению с ИАПФ.

Несколько большая эффективность ИАПФ у мужчин в отличие от женщин продемонстрирована в нескольких исследованиях, которые включали пациентов с различной кардиоваскулярной

патологией, в т.ч. с АГ: SAVE (The Survival and Ventricular Enlargement), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimate) [7-9]. Данный факт может быть обусловлен гендерными различиями в функционировании РАС. Например, у женщин, по сравнению с мужчинами, имеют место меньшие синтез и активность АПФ [10]. Вероятно, именно этими различия можно попытаться объяснить и полученные результаты.

Определенные преимущества БРА перед ИАПФ у женщин, установленные в настоящем исследовании, возможно связаны с тем, что все включенные в наблюдение женщины находились в менопаузе. В этот период повышается конверсия ангиотензина I в ангиотензин II, повышается чувствительность рецепторов к ангиотензину II, зачастую развивается вторичный гиперальдостеронизм [11-13]. Не исключено также развитие феномена “ускользания” альдостерона у части пациенток на фоне применения ИАПФ. Кроме того, имеются данные, что у женщин РАС активизируется преимущественно по АПФ-независимому пути, с участием химаза, катепсина G, танина, фермента CAGE и др. тканевых биоактивных веществ, приводящих к синтезу ангиотензина II [14-16]. Важно и то, что в период менопаузы в условиях дефицита эстрогенов увеличивается экс-

прессия рецепторов I типа к ангиотензину II в тканях [10]. Вероятно, в таких условиях можно ожидать большей эффективности БРА, чем ИАПФ.

С позиции хронофармакотерапии в исследовании двукратный прием валсартана был более эффективен, чем его однократное применение независимо от пола пациента, что можно объяснить высокой Вар суточного АД у обследованных пациентов, а также возможной гиперактивацией РАС в ночные часы [17-19]. Следует отметить, что блокада рецепторов ангиотензина II при использовании валсартана развивается уже через 2-4 ч, а период его полувыведения составляет 6-9 ч, поэтому двукратный прием препарата может, по-видимому, обеспечивать лучший антигипертензивный эффект, чем однократный [20-22].

## Заключение

У мужчин с АГ и стабильной ИБС наибольшая антигипертензивная эффективность наблюдалась при использовании ИАПФ зофеноприла и БРА валсартана 2 раза в сут. У женщин с такой же коморбидной патологией применение валсартана, особенно двукратно в течение суток, сопровождалось более значимым влиянием на частоту достижения ЦУ АД, изменение показателей СМАД и нормализацию СПАД, чем терапия, основанная на зофеноприле.

## Литература

1. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Recommendations Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation). System Hypertensions 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии 2010; 3: 5-26).
2. National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7(6), Appendix 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), Приложение 4).
3. 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.
4. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.
5. Rogoza AN, Oshchepkova EV, Tsagareishvili EV, et al. Modern noninvasive methods of measurement of arterial pressure for diagnostics of an arterial hypertension and an assessment of efficiency of antihypertension therapy. Grant for doctors. M.: MEDICA 2007; 72 p. Russian (Порожа А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В. и др. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. М.: МЕДИКА 2007; 72 с).
6. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure. Monitoring J Hypertens 2008; 26: 505-1530.
7. Klein W. Gender differences in clinical trials in coronary heart disease: response to drug therapy. Eur Heart J 1996; 17(12): 1786-90.
8. Lonn E, Roccaforte R, Yi Q, et al. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women. JACC 2002; 40(4): 693-702.
9. Glezer MG. Results of the Russian research of efficiency and safety of Dirotone (lisinopril) at an arterial hypertension under control of daily monitoring of arterial pressure DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimated). Gender distinctions. Problems of female health 2007; 1 (2): 5-13. Russian (Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона (лизиноприла) 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).
10. Denton KM, Hilliard LM, Tare M. Sex-Related Differences in Hypertension: Seek and Ye Shall Find. Hypertension 2013; 62: 674-7.
11. Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. Human Report Update 2006; 12: 483-97.
12. Recommendations about decrease in the general risk of development of diseases and complications at women. M.: 2010; 48 p. Russian (Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. М.: 2010; 48 с).
13. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Int J Clin Pract 2004; 58 (Suppl. 139): 13-9.
14. Dzan V, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and subtypes: Physiological and pharmacological implication. J Hypertension 1993; 11: 13-8.
15. Urata H, Boehm K, Philip A, et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. J Clin Invest 1993; 91: 1269-81.
16. Nishimura H, Hoffman S, Baltatu O, et al. Angiotensin I converting enzyme and chymase in cardiovascular tissues. Kidney Int 1996; 49: 18-23.
17. Skibitsky VV, Medvedeva YuN, Shukhardina EL, et al. Risk factors and structure of cardiovascular pathology at women in a climax of various genesis. Problems of female health 2007; 3(2): 21-8. Russian (Скибицкий В.В., Медведова Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 21-8).
18. Hermida R, Ayala D, Mojón A, et al. Chronotherapy with valsartan/ hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with bedtime dosing. Chronobiol Int 2011; 28(7): 601-10.
19. Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, et al. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. J Hypertens 2010; 28(6): 1150-7.
20. Mazzolai L, Daven V, Centeno C, et al. Assessment of angiotensin II receptor blockade in humans using a standard-ized angiotensin II receptor-binding assay. Am J Hypertens 1999; 12(12Pt1-2): 1201-8.
21. Asmar R. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. Int J Clin Pract 2006; 60(3): 315-20.
22. Ando H, Ushijima K, Hosohata K, et al. Relationship between the receptor occupancy profile and pleiotropic effects of angiotensin II receptor blockers. Br J Clin Pharmacol 2013; 75(2): 415-22.