

СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ: КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. В. Скибицкий¹, В. Ю. Васильев^{1,2}, А. В. Фендрикова^{1,*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Туапсинская, д. 1, г. Сочи, 354057, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Повышенная и неадекватная чувствительность к потребляемой соли — один из важных механизмов поддержания высоких значений артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. Важным направлением в обеспечении контроля артериальной гипертонии представляется хронофармакотерапия, позволяющая индивидуализировать коррекцию повышенного артериального давления, однако эффективность такого подхода у солечувствительных больных артериальной гипертонией исследована недостаточно.

Цель исследования — оценить исходно и через шесть месяцев показатели периферического и центрального артериального давления в течение суток, в дневное и ночное время у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией на фоне применения хронофармакотерапевтического подхода.

Методы. Исследование являлось контролируемым рандомизированным и включало 86 солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией. Солечувствительность оценивалась с использованием пробы В.И. Харченко. Исходно и через шесть месяцев наблюдения всем больным выполнялось суточное мониторирование артериального давления с оценкой показателей периферического и центрального артериального давления, скорости клубочковой фильтрации. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: группа А — больные получали периндоприл и амлодипин утром, группа Б — периндоприл утром, амлодипин вечером, группа В — периндоприл вечером, амлодипин утром. При проведении статистического анализа использовалась программа Statistica 12 (StatSoftInc, США), применялись методы непараметрической статистики.

Результаты. Через шесть месяцев хронофармакотерапии целевые значения артериального давления регистрировались в группе А у 87,5% больных, в группах Б и В — у 96,4 и 96,2% пациентов соответственно. На фоне лечения во всех группах отмечалось снижение как периферического, так и центрального артериального давления. В группе А изучаемые показатели снижались в большей степени днем, в группах Б и В — как в дневное, так и в ночное время. В группах Б и В увеличилось количество пациентов с адекватным снижением артериального давления в ночное время. Скорость клубочковой фильтрации также выросла у больных, принимавших периндоприл или амлодипин перед ночным сном.

Заключение. Назначение солечувствительным пациентам с артериальной гипертензией периндоприла или амлодипина перед сном в составе комбинированной терапии обеспечивало достижение целевых значений артериального давления у абсолютного большинства больных, эффективно снижало показатели периферического и центрального артериального давления во все временные промежутки, способствовало оптимизации суточного профиля артериального давления и увеличению скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: солечувствительность, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, хронофармакотерапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Скибицкий В.В., Васильев В.Ю., Фендрикова А.В. Солечувствительность и хронофармакотерапия артериальной гипертензии. Возможности повышения эффективности антигипертензивных препаратов: контролируемое рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 46–58. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-46-58>

Поступила 24.01.2021

Принята после доработки 04.02.2021

Опубликована 27.04.2021

SALT SENSITIVITY AND TIMED DRUG THERAPY IN ARTERIAL HYPERTENSION. ENHANCING ANTIHYPERTENSIVE DRUG EFFICACY: A CONTROLLED RANDOMISED TRIAL

Vitaliy V. Skibitskiy¹, Vladimir Yu. Vasil'ev^{1,2}, Alexandra V. Fendrikova^{1,*}

¹ *Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *City Hospital No. 4
Tuapsinskaya str., 1, Sochi, 354057, Russia*

ABSTRACT

Background. An elevated or inadequate sensitivity to salt intake is an important mechanism for maintaining high blood pressure in patients with arterial hypertension. Chronopharmacotherapy comprises an important approach to control arterial hypertension through personalised correction of blood pressure but requires a further proof of efficacy in salt-sensitive hypertensive patients.

Objectives. An assessment of six-month dynamics of diurnal and nocturnal peripheral and central blood pressure in salt-sensitive patients with arterial hypertension under chronopharmacotherapy.

Methods. A controlled randomised trial included 86 salt-sensitive patients with arterial hypertension. Salt sensitivity was estimated with a Kharchenko's test. All patients had circadian monitoring of the peripheral and central blood pressure and glomerular filtration rate at baseline and in a six-month follow-up. The patients were randomised into 3 cohorts. Cohort A united patients received perindopril and amlodipine in morning, cohort B — perindopril in morning, amlodipine in evening, cohort C — perindopril in evening, amlodipine in morning. Statistica 12 (StatSoftInc, USA) was used for nonparametric statistical analyses.

Results. In six months of chronopharmacotherapy a target arterial pressure was registered in 87.5% patients in cohort A, 96.4 and 96.2% patients in cohorts B and C, respectively. All cohorts exhibited a declining peripheral and central blood pressure over therapy. Cohort A had a greater decline in daytime, and cohorts B and C — both diurnally and nocturnally. Cohorts B

and C had more patients with an adequate nocturnal blood pressure decline. Glomerular filtration rate also elevated with perindopril or amlodipine intake before bedtime.

Conclusion. The perindopril or amlodipine intake before bedtime in a combined therapy for arterial hypertension provided for a target blood pressure in the overall majority of patients, effectively reduced peripheral and central blood pressure at all time intervals, contributed to optimising the circadian blood pressure profile and increased the glomerular filtration rate.

Keywords: salt sensitivity, circadian blood pressure monitoring, central aortic pressure, chronopharmacotherapy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Skibitskiy V.V., Vasil'ev V.Yu., Fendrikova A.V. Salt sensitivity and timed drug therapy in arterial hypertension. Enhancing antihypertensive drug efficacy: a controlled randomised trial. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik*. 2021; 28(2): 46–58. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-46-58>

Поступила 24.01.2021

Принята после доработки 04.02.2021

Опубликована 27.04.2021

ВЕДЕНИЕ

Эффективное лечение артериальной гипертензии (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. В связи с увеличением продолжительности жизни и факторов риска к 2025 году прогнозируется рост числа больных АГ во всем мире на 15–20% — до 1,5 миллиарда человек [1, 2]. Для достижения целевых показателей артериального давления (АД) и адекватного контроля АГ важным представляется индивидуализация проводимого медикаментозного лечения с оценкой приверженности к лечению, а также с учетом диетических предпочтений и, в частности, объема потребления поваренной соли. Избыточное поступление натрия хлорида в организм усугубляет течение АГ, приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ухудшению экскреторной функции почек, а также повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Известно, что повышение АД в ответ на избыточное поступление поваренной соли отмечается у 30–50% пациентов (так называемые солечувствительные больные), у остальных — АД значимо не меняется (солерезистентные больные). У солечувствительных (СЧ) пациентов предполагается более тяжелое течение АГ с поражением органов-мишеней и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. Для адекватной оценки рисков и эффективности лечения у таких лиц важным представляется не только оценка офисного АД, но и результатов суточного мониторирования, с определением показателей как в период бодрствования, так и в ночное время. Наряду с определением периферического АД важная прогностическая роль отводится центральному аортальному давлению (ЦАД) [5]. В последнее

время большие надежды в лечении АГ связаны с методом хронофармакотерапии, позволяющим путем изменения времени приема антигипертензивных препаратов увеличить эффективность лечения, снизить частоту возникновения побочных реакций, а также минимизировать риски сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. Тем не менее возможности применения хронофармакотерапевтического подхода с учетом феномена солечувствительности малоизучены [8].

Цель исследования — оценить исходно и через шесть месяцев показатели периферического и центрального артериального давления в течение суток, в дневное и ночное время у солечувствительных пациентов с артериальной гипертензией на фоне применения хронофармакотерапевтического подхода.

МЕТОДЫ

Исследование являлось контролируемым рандомизированным.

В исследование включались пациенты, наблюдаемые на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГБ № 4 г. Сочи» МЗ КК), после оценки соответствия критериям включения и исключения, а также верификации солечувствительности (рис. 1). Больные отбирались в период с 2015 по 2020 г.

На начальном этапе 180 больным АГ было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) (ООО «Петр Телегин» VpLab с технологией Vasotens, Россия). После подтверждения наличия АГ всем пациентам рекомендовалась 7-дневная низкосолевого диета (2 г NaCl в сутки)

и ограничение жидкости до 1,5 л в сутки. Затем вновь оценивались показатели СМАД на фоне однократной пероральной солевой нагрузки из расчета 0,22 г хлорида натрия на 1 кг веса, разведенного в 150 мл дистиллированной воды, без дальнейшего ограничения питьевого режима (проба В.И. Харченко). В случае повышения САД и/или ДАД во время суточной регистрации АД на 5 мм рт. ст. и выше пациенты расценивались как СЧ.

При проведении СМАД использовался следующий протокол: интервал измерений 1 раз в 15 минут в дневное время и 1 раз в 30 минут ночью, время ночного сна определялось по результатам дневниковых записей пациента. Оце-

нивались основные параметры периферического и центрального АД в течение суток (с), в дневное время (д) и во время ночного сна (н): систолическое артериальное давление (САД), диастолическое АД (ДАД), среднее гемодинамическое АД (СрАД), пульсовое АД (ПАД), скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД, величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД, центральное систолическое давление (САД_{ао}), центральное диастолическое давление (ДАД_{ао}), центральное среднее гемодинамическое давление (СрАД_{ао}), центральное пульсовое давление (ПАД_{ао}), индекс аугментации в аорте (А_{ао}), А_{ао} приведенный к числу сердечных сокращений (ЧСС) 75 ударов в минуту

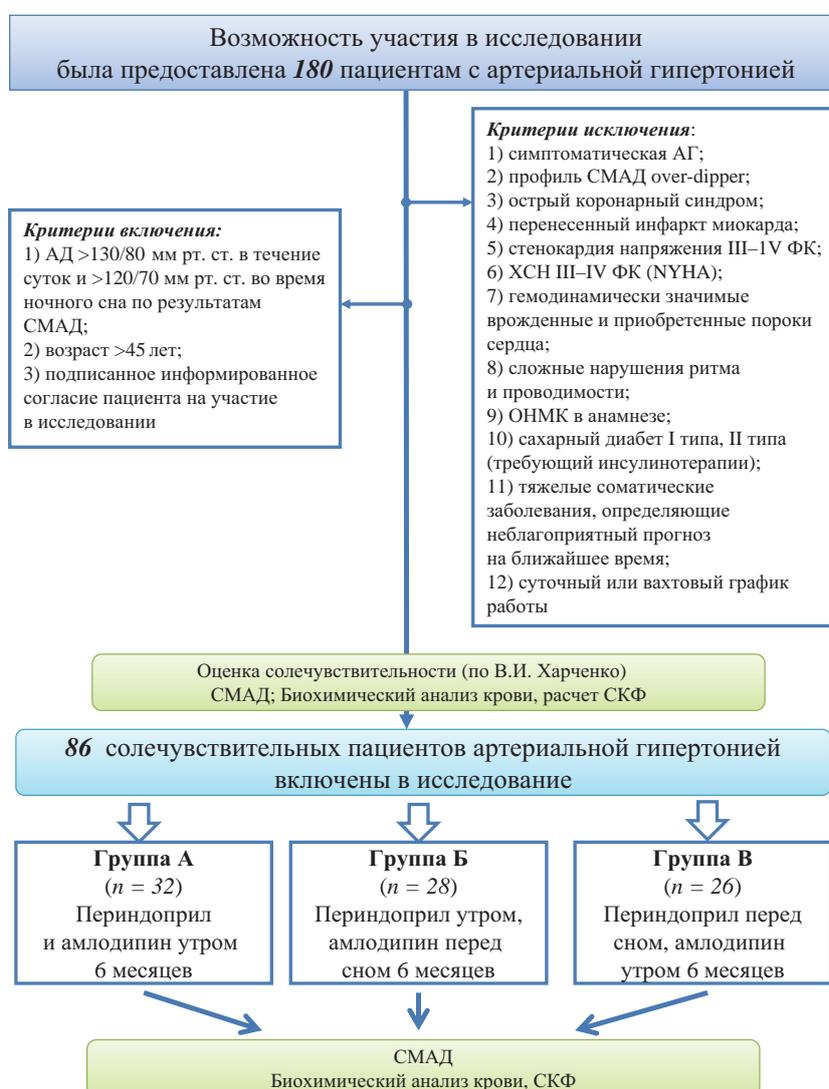


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Fig. 1. Experimental design.

Note: СМАД — circadian blood pressure monitoring, ФК — functional class, ХСН — chronic heart failure, ОНМК — acute cerebrovascular accident.

(АІхао75), амплификация пульсового давления, приведенная к ЧСС 75 ударов в минуту (PPA75), длительность изгнания левого желудочка, приведенная к ЧСС 75 ударов в минуту (ED75), индекс эффективности субэндокардиального кровотока, приведенный к ЧСС 75 ударов в минуту. С учетом величины суточного индекса АД выделялось четыре типа кривых: dipper, non-dipper, night-peacker и over-dipper.

Всем включенным в исследование проводилось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [9]. Кроме того, после определения уровня сывороточного креатинина рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ.

Повторное проведение СМАД и оценка СКФ осуществлялись через 6 месяцев наблюдения.

В результате была сформирована когорта из 86 солечувствительных больных, соответствующих критериям включения и исключения. Пациенты были рандомизированы в 3 группы с использованием таблицы случайных чисел, сгенерированной программой Statistica 12:

– группа А ($n = 32$) — больные, которым назначался периндоприл (Перинева, ООО КРКА-РУС, Россия) в дозе 4 мг и амлодипин (Нормодипин, «Гедеон Рихтер-Рус», Россия) в дозе 5 мг в утренние часы;

– группа Б ($n = 28$) — лица, которым были рекомендованы периндоприл (Перинева, ООО «КРКА-Рус», Россия) 4 мг утром и амлодипин (Нормодипин, «Гедеон Рихтер-Рус», Россия) 5 мг перед сном;

– группа В ($n = 26$) — пациенты, получавшие периндоприл (Перинева, ООО «КРКА-Рус», Рос-

сия) 4 мг перед сном и амлодипин (Нормодипин, «Гедеон Рихтер-Рус», Россия) 5 мг утром.

Через 1 месяц при недостаточной эффективности удваивалась доза препаратов, при необходимости еще через месяц добавлялся третий препарат — индапамид ретард (Арифон ретард, «Сервье Рус», Россия) в дозе 1,5 мг/сутки.

Результаты обработаны при помощи программы Statistica 12 (StatSoft Inc. США). Количественные признаки представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнительный анализ количественных показателей в зависимых группах проводился при помощи критерия Вилкоксона, качественных — с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона, а при количестве пациентов с оцениваем признаком менее 10 — критерия Фишера (установленный уровень значимости $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала терапии группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим показателям, длительности АГ, клиническим показателям (табл. 1).

Через 6 месяцев наблюдения целевые уровни АД были зафиксированы у 28 (87,5%) больных группы А, в группе Б — у 27 (96,4%), в группе В — у 25 (96,2%) человек. Следовательно, в группе А целевых значений не достигли 4 пациента, тогда как в группах Б и В — по 1. Кроме того, добавление третьего препарата (индапамида ретард) для достижения целевого АД потребовалось 8 (28,5%) пациентам группы А, тогда как в группах Б и В индапамид ретард был назначен 4 (15%) и 3 (12%) больным соответственно. Таким образом, из 86 СЧ пациентов в дальнейший анализ включены только 80 человек — достигшие в результате лечения уровня офисного АД $< 130/80$ мм рт. ст.

Таблица 1. Клиническая характеристика солечувствительных пациентов с АГ на момент рандомизации в группы применения разных вариантов хронофармакотерапии

Table 1. Baseline clinical profile of salt-sensitive AH patients at point of randomisation into chronopharmacotherapy cohorts

Показатель	Группа А ($n = 32$)	Группа Б ($n = 28$)	Группа В ($n = 26$)
Возраст, лет	60 (49–64,5)	56 (48–65)	63 (57–69)
Пол:			
мужчины абс. (%)	17 (61%)	15 (56%)	15 (60%)
женщины абс. (%)	11 (39%)	12 (44%)	10 (40%)
ИМТ, кг/м ²	29,5 (26,6–30,6)	31 (27,1–34,3)	32,3 (29–35,4)
ОТ, см	102 (92–111)	100 (88–106)	99 (90–108)
Длительность АГ, годы	7,5 (5–10)	5 (3–15)	7,5 (3–10)
Офисное САД	141 (133–153,5)	142 (133–151)	143,5 (132–153)
Офисное ДАД	89 (82–92,5)	89 (82–98)	89,5 (78–98)
Офисное ЧСС	68 (61–76,5)	68 (61–78)	68 (59–75)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Note: ИМТ — body mass index, ОТ — waist circumference

При анализе результатов СМАД на фоне хронофармакотерапии было выявлено статистически значимое снижение в течение суток основных исследуемых показателей во всех трех группах по сравнению с исходными величинами (табл. 2). При этом у пациентов, получавших периндоприл и амлодипин в утренние часы, показатели

периферического АД снижались в большей степени в дневное время ($p < 0,05$) и незначительно — ночью; при приеме одного из антигипертензивных препаратов непосредственно перед сном отмечалось статистически значимое снижение показателей СМАД как днем, так и ночью ($p < 0,05$). Вместе с тем независимо от выбранного варианта

Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторирования АД в группах А, Б и В на фоне 6 месяцев применения хронофармакотерапии

Table 2. Circadian BP dynamics in cohorts A, B and C over six months of chronopharmacotherapy

Показатели	Группа А (n = 28)		Группа Б (n = 27)		Группа В (n = 25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД, сут., мм рт. ст.	139,5 (127,5–151)	130 (119–134)*	144 (134–158)	129 (122–135)*	137 (131–144)	128 (117–132,5)*
САД, день, мм рт. ст.	139,5 (133–152)	130,5 (122,5–138,5)*	146 (136–166)	134 (126–140)*	142,5 (134–151)	128 (123–138)*
САД, ночь, мм рт. ст.	131 (108–136,5)	121,5 (115–128)	132 (123–143)	116 (110–125)*	130,5 (119–135)	113,5 (104–128)*
ДАД, сут., мм рт. ст.	82,5 (78–89)	78 (71–86)*	91 (93–94)	79 (74–83)*	83,5 (73–89)	77,5 (70–80)*
ДАД, день, мм рт. ст.	86,5 (79,5–94,5)	80 (73,5–87)*	93 (84–100)	83 (78–87)*	87 (76–91)	80 (71–83)*
ДАД, ночь, мм рт. ст.	75 (68–81)	72,5 (63–81)	77 (73–84)	70 (62–75)*	72 (66–80)	68,5 (62–71)*
СрАД, сут., мм рт. ст.	104,5 (98,5–112)	101 (92,5–106,5)	108 (104–120)	98 (94–105)*	104,5 (101–109)	96 (91–103)*
СрАД, день, мм рт. ст.	107 (101,5–117)	102 (95–108)*	112 (106–126)	101 (98–107)*	108,5 (102–118)	98,5 (93–105)*
СрАД, ночь, мм рт. ст.	95,5 (83,5–104,5)	92 (88–102)	99 (95–110)	88 (80–96)*	95,5 (87–103)	86,5 (81–97)
ПАД, сут., мм рт. ст.	54 (45,5–58)	51,5 (44–58,5)	54 (45–66)	52 (45–57)	57 (46–54)	49 (44–56)
ПАД, день, мм рт. ст.	54,5 (48,5–59,5)	51 (44,5–58)	54 (46–69)	52 (46–55)	59,5 (48–65)	50,5 (46–55)
ПАД, ночь, мм рт. ст.	54,5 (40–60)	50 (46–57,5)	51 (43–59)	44 (41–52)	53,5 (44–66)	45,5 (41–61)
Утренний подъем по Карио, мм рт. ст.	26 (18,5–37,5)	20,5 (13–29)	27 (21–37)	22 (15–32)	25 (18–36)	21 (16–28)
СУП САД, мм рт. ст./ч	19 (13,5–37)	18,5 (13–35)	17 (14–21)	16 (12–22)	20,5 (14–30)	19,5 (13–32)
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	18 (10–25)	15,5 (10,5–27,5)	15 (11–25)	15,5 (12–32)	16 (12–28)	17 (12–41)
ВУП САД, мм рт. ст.	51 (45,5–59)	46 (38,5–58)	54 (39–62)	52,5 (43–63)	56,5 (46–67)	43,5 (41–54)
ВУП ДАД, мм рт. ст.	40 (32–51)	34 (27–47)	45 (30–52)	42 (36–51)	44 (35–55)	42 (32–50)
Вариабельность САД, %	17 (14–20,5)	15 (13–16,5)	18 (13–22)	15 (14–18)	16 (14–22)	14 (12–16)
Вариабельность ДАД, %	13 (10–15)	12 (9–14)	13 (10–16)	12 (9–15)	12 (9–15)	10,5 (10–13)
ЧСС, уд./мин.	78 (70–86)	82 (76–88)	78 (72–85)	76 (70–86)	80	82

Примечание. * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: * — $p < 0.05$ for baseline vs. therapy significance.

лечения, такие параметры, как пульсовое АД, ВУП, СУП САД и ДАД, вариабельность изменились незначительно (см. табл. 2).

В связи с неравномерным антигипертензивным эффектом в течение суток в группе А через 6 месяцев оказалось наименьшее количество пациентов с достаточным снижением АД в ночное время (тип dipper) — 46% против 66,5% и 72% в группах Б и В соответственно, а такой патологический профиль АД, как non-dipper, регистрировался существенно чаще — в 43% случаев (рис. 2). Вместе с тем на фоне лечения у 2 пациентов в группах Б и В суточный профиль трансформировался в тип over-dipper, характеризующийся чрезмерным снижением АД в ночное время.

Все изученные хронотерапевтические варианты антигипертензивной терапии оказались эффективными в снижении большинства показателей центрального аортального давления в течение суток. При этом, как и в случае с периферическим АД, в группе А отмечалось снижение большинства показателей преимущественно в дневное время, в группах Б и В — как днем, так и ночью (табл. 3).

С целью определения влияния времени приема антигипертензивных препаратов на функциональное состояние почек во всех группах до и после лечения рассчитывалась СКФ. Через 6 месяцев выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение СКФ в груп-

пе Б с 70 (62–78) до 76 (70–82) мл/мин/1,73 м² и в группе В — с 74 (61–86) до 81 (72–94) мл/мин/1,73 м². Назначение периндоприла и амлодипина в утренние часы (группа А) сопровождалось незначительным увеличением СКФ — с 72,5 (59,5–79,5) до 71 (68–80) мл/мин/1,73 м².

ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая периндоприл и амлодипин, показала в ряде исследований высокую эффективность при лечении и контроле АГ [10–13]. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и дигидропиридинового антагониста кальция считается рациональной, так как воздействует на разные звенья патогенеза АГ и обеспечивает более выраженное снижение АД, а также уменьшает число побочных эффектов [14]. Исследования MAPES [6] и Nuggia [7], в которых один из антигипертензивных препаратов применялся непосредственно перед ночным сном, продемонстрировали как снижение среднесуточного АД, так и непосредственно во время ночного сна. При этом наблюдалась нормализация суточного профиля АД (тип dipper) у большего числа пациентов, уменьшение доз антигипертензивных препаратов для достижения целевого АД, а также снижение рисков сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В других исследованиях была показана эффективность хронофармакотерапии как при непосредственном назначении ингибитора ангиотензинпревращаю-

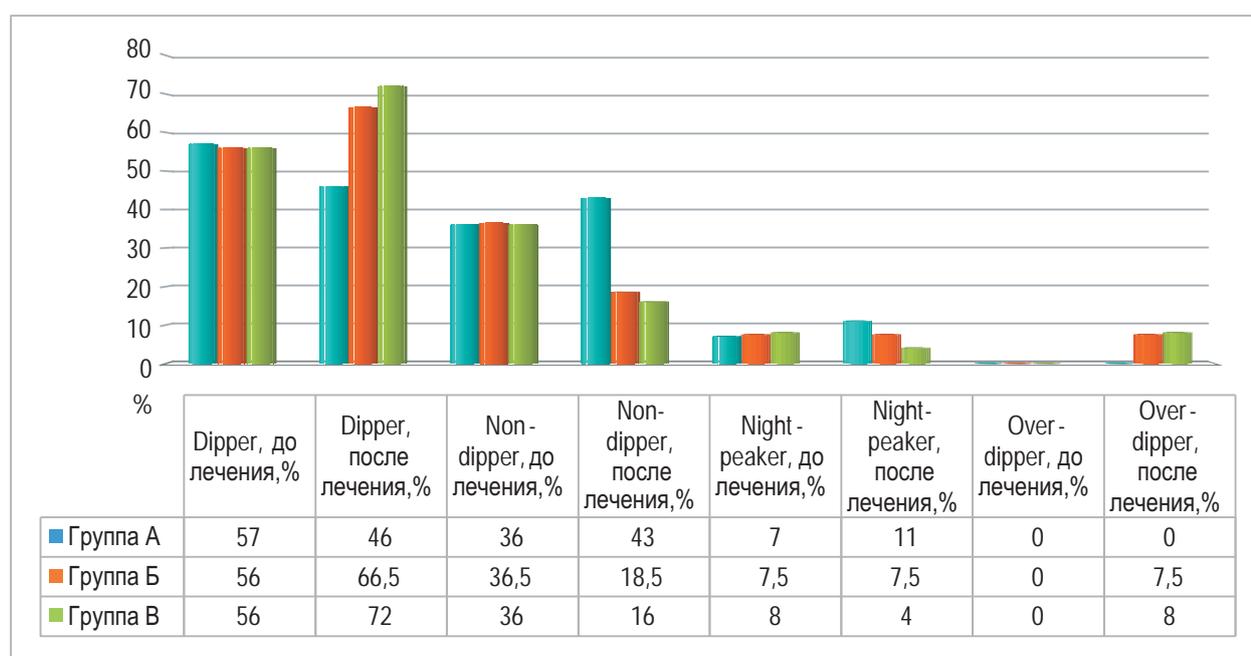


Рис. 2. Количество пациентов (%) в группах с различными профилями СМАД до и через 6 месяцев лечения.

Fig. 2. Proportion of patients with different CBPM profiles at baseline and after six months of therapy, %.

Таблица 3. Динамика показателей центрального аортального давления в группах А, Б и В на фоне 6 месяцев применения хронофармакотерапии

Table 3. Central aortic pressure dynamics in cohorts A, B and C over six months of chronopharmacotherapy

Показатели	Группа А (n = 28)		Группа Б (n = 27)		Группа В (n = 25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САДао сут., мм рт. ст.	126,5 (115,5–135)	117,5 (107,5–127)*	132 (125–148)	119 (114–125)*	127 (122–134)	119,5 (111–125)*
САДао день, мм рт. ст.	128,5 (121,5–136)	121,5 (113–128,5)*	133 (127–151)	122 (116–129)*	132 (123–138)	118,5 (114–127)*
САДао ночь, мм рт. ст.	114,5 (102–127)	113,5 (103–121)	121 (115–135)	110 (103–118)*	118,5 (108–126)	106,5 (98–122)
ДАДао сут., мм рт. ст.	84,5 (79–94,5)	80 (72,5–87,5)*	92 (85–96)	80 (76–85)*	85,5 (75–91)	79,5 (72–83)*
ДАДао день, мм рт. ст.	88 (81,5–96,5)	82 (74,5–89,5)*	94 (86–101)	85 (80–88)*	89 (80–93)	81,5 (73–86)*
ДАДао ночь, мм рт. ст.	76 (68,5–83)	73 (64,5–80,5)	79 (75–87)	72 (65–76)*	73,5 (69–81)	70,5 (62–74)
СрАДао сут., мм рт. ст.	104,5 (98,5–112)	101 (92,5–105)	108 (104–120)	98 (94–105)*	104,5 (101–109)	96 (91–103)*
СрАДао день, мм рт. ст.	107 (101,5–117)	102 (95–108)*	112 (106–127)	101 (98–109)*	108,5 (102–118)	98,5 (93–105)*
СрАДао ночь, мм рт. ст.	95,5 (83,5–104,5)	92 (87–100,5)	99 (95–111)	88 (80–97)*	95,5 (87–103)	87,5 (84–97)
ПАДао сут., мм рт. ст.	43 (35–45)	43,5 (34,5–48,5)	38 (36–51)	39 (34–41)	45,5 (34–48)	40 (36–46)
ПАДао день, мм рт. ст.	42,5 (35,5–45)	41 (34,5–48)	38 (35–52)	40 (36–42)	44,5 (34–50)	38,5 (36–41)*
ПАДао ночь, мм рт. ст.	43,5 (30–47,5)	44 (34–49)	44 (35–49)	37 (34–44)	43 (37–52)	37 (34–39)
Alxao	0 (–10–18)	1 (–7–14,5)	4 (–12–22)	4 (–7–16)	2 (–16–18)	15 (–2–25)
Alxao 75	7 (–4–28)	9 (0,5–18,5)	10 (–8–26)	10 (1–16)	5 (–22–16)	14,5 (1–23)
ED 75, мс	317 (304–334)	330 (312–338)	322 (300–342)	325 (313–336)	329 (315–350)	325 (309–348)
PPA 75	135 (128–140)	134 (129–137)	134 (122–145)	133 (130–137)	135 (128–140)	131 (128–137)
SEVR 75	122 (108–130)	121 (110–126)	122 (106–135)	114 (107–123)	115 (100–122)	119 (98–132)

Примечание. * — $p < 0,05$ для различий между показателями исходно и на фоне лечения.

Note: * — $p < 0.05$ for baseline vs. therapy significance.

щего фермента, так и амлодипина перед ночным сном [15, 16].

Полученные в нашем исследовании результаты оценки показателей суточного профиля АД у СЧ пациентов в целом согласуются с вышеприведенными работами и демонстрируют большую эффективность схем с использованием периндоприла или амлодипина перед ночным сном в сравнении с утренним приемом препаратов. Назначение одного из препаратов в вечерние часы способствовало более частой регистрации целевых значений АД, а также уменьшению потребности в добавлении третьего антигипертензивного средства по сравнению с применением

периндоприла и амлодипина утром. На фоне нормализации АД в дневные часы и во время ночного сна у большинства пациентов в группах Б и В, в отличие от группы утреннего приема, улучшился суточный профиль АД (у 65 и 72% зарегистрирован профиль «dipper»).

Вместе с тем динамика параметров ЦАД при использовании хронофармакотерапии практически не изучена. В нашем наблюдении показатели ЦАД на фоне лечения изменялись аналогично периферическому АД: при утреннем приеме препаратов отмечалось уменьшение среднесуточных и дневных показателей, при назначении периндоприла или амлодипина перед ночным сном

снижались и уровни систолического/диастолического ЦАД в ночные часы. Учитывая прогностическую значимость повышения ЦАД, данные результаты могут косвенно свидетельствовать о потенциальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у СЧ больных АГ на фоне хронофармакотерапии.

Важно и то, что назначение одного из антигипертензивных препаратов перед сном сопровождалось статистически значимым увеличением СКФ, что демонстрирует, с одной стороны, безопасность проводимого лечения, с другой — нефропротективный потенциал хронотерапевтического подхода.

Результаты нашего исследования вполне логично объясняются двумя фактами. Во-первых, в группах СЧ пациентов до начала терапии почти в половине случаев имело место недостаточное снижение АД в ночные часы. Во-вторых, несмотря на то что и периндоприл, и амлодипин отличаются длительным (суточным) периодом действия, при назначении одного из них непосредственно перед сном можно воздействовать прицельно на «болевою точку» — высокие цифры АД во время сна, так как максимальная концентрации препаратов в сыворотке крови наблюдается через 4–6 часов после приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение солечувствительным пациентам с АГ периндоприла или амлодипина перед ночным сном в составе комбинированной терапии обеспечивало достижение целевых значений АД приблизительно у 96% больных, эффективно снижало показатели как периферического, так и центрального АД во все временные промежутки, на фоне чего регистрировалась оптимизация суточного профиля АД. Кроме того, применение любого из антигипертензивных препаратов в вечернее время в нашем исследовании сопровождалось

улучшением функционального состояния почек. Таким образом, можно полагать, что оценка чувствительности к соли при обследовании лиц с АГ с последующим применением хронофармакотерапевтического подхода может способствовать повышению эффективности антигипертензивного лечения и, возможно, уменьшению риска развития кардиоваскулярных событий.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 54 от 11.10.2017 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 54 of 11.10.2017. All patients provided a free written informed consent of participation in the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ. Res.* 2015; 116(6): 925–936. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723
- Конради А.О., Недогода С.В., Недошивин А.О., Ратова Л.Г., Либис Р.А., Арутюнов Г.П., Боровкова Н.Ю., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Кашталап В.В., Лопатин Ю.М., Лямина Н.П., Мальчикова С.В., Михин В.П., Нечаева Г.И., Остроумова О.Д., Рипп Т.М., Чумакова Г.А., Шапошник И.И., Якусевич В.В. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприлла и индапамида. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(3): 89–97. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3782
- Elijovich F., Weinberger M.H., Anderson C.A., Appel L.J., Bursztyn M., Cook N.R., Dart R.A., Newton-Cheh C.H., Sacks F.M., Laffer C.L.; American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2016; 68(3): e7–e46. DOI: 10.1161/HYP.000000000000047. Erratum in: *Hypertension.* 2016; 68(4): e62.

- Morris R.C. Jr, Schmidlin O., Sebastian A., Tanaka M., Kurtz T.W. Vasodysfunction That Involves Renal Vasodysfunction, Not Abnormally Increased Renal Retention of Sodium, Accounts for the Initiation of Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016; 133(9): 881–893. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017923
- Cheng H.M., Chuang S.Y., Wang T.D., Kario K., Buranakitjaroen P., Chia Y.C., Divinagracia R., Hoshide S., Minh H.V., Nailes J., Park S., Shin J., Sidique S., Sison J., Soenarta A.A., Sogunuru G.P., Sukonthasarn A., Tay J.C., Teo B.W., Turana Y., Verma N., Zhang Y., Wang J.G., Chen C.H. Central blood pressure for the management of hypertension: Is it a practical clinical tool in current practice? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2020; 22(3): 391–406. DOI: 10.1111/jch.13758
- Hermida R.C., Mojón A., Fernández J.R. Bedtime hypertension chronotherapy best reduces cardiovascular disease risk as documented by MAPEC and Hygia Chronotherapy outcomes trials. *Chronobiol. Int.* 2020; 37(5): 731–738. DOI: 10.1080/07420528.2020.1771354
- Hermida R.C., Crespo J.J., Domínguez-Sardiña M., Otero A., Moyá A., Ríos M.T., Sineiro E., Castiñeira M.C., Callejas P.A., Pousa L., Salgado J.L., Durán C., Sánchez J.J., Fernández J.R., Mojón A., Ayala D.E.; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur. Heart. J.* 2020; 41(48): 4565–4576. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754
- Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018; 14(6): 846–851. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козилова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошвин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Глезер М.Г. Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. *Кардиология*. 2015; 55(12): 17–24. DOI: 10.18565/cardio.2015.12.17-24
- Добрынина Н.В., Якушин С.С. Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы «ДОВЕРИЕ». *Российский кардиологический журнал*. 2018; (12): 57–63. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-57-63
- Degli Esposti L., Perrone V., Veronesi C., Gambera M., Nati G., Perone F., Tagliabue P.F., Buda S., Borghi C. Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine–perindopril in real settings (AMPERES) study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018; 34(9): 1571–1577. DOI: 10.1080/03007995.2018.1433648
- Глезер М.Г. Антигипертензивный эффект при переводе на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин при неэффективности терапии свободными комбинациями, содержащими сартаны. Результаты исследования АВАНГАРД. *Кардиология*. 2019; 59(10): 31–38. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n731
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(3): 72–77. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-72-77
- Hermida R.C., Hermida-Ayala R.G., Smolensky M.H., Mojón A., Fernández J.R. Ingestion-time — relative to circadian rhythms — differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypertension medications. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2020; 16(12): 1159–1173. DOI: 10.1080/17425255.2020.1825681
- Khodadoust S., Nasri Ashrafi I., Vanaja Sathesh K., Kumar C., Hs S., S. C. Evaluation of the effect of time dependent dosing on pharmacokinetic and pharmacodynamics of amlodipine in normotensive and hypertensive human subjects. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017; 39(6): 520–526. DOI: 10.1080/10641963.2017.1281947

REFERENCES

- Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ. Res.* 2015; 116(6): 925–936. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723
- Konradi A.O., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Rатова L.G., Libis R.A., Arutyunov G.P., Borovkova N. Yu., Galyavich A.S., Grinshtein Yu. I., Duplyakov D.V., Kashtalap V.V., Lopatin Yu. M., Lyamina N.P., Malchikova S.V., Mikhin V.P., Nechaeva G.I., Ostroumova O.D., Ripp T.M., Chumakova G.A., Shaposhnik I.I., Yakusevich V.V. Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique russian fixed-dose combi-

- nation of ramipril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 89–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3782
3. Elijovich F., Weinberger M.H., Anderson C.A., Appel L.J., Bursztyjn M., Cook N.R., Dart R.A., Newton-Cheh C.H., Sacks F.M., Laffer C.L.; American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016; 68(3): e7–e46. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000047. Erratum in: *Hypertension*. 2016; 68(4): e62.
 4. Morris R.C. Jr, Schmidlin O., Sebastian A., Tanaka M., Kurtz T.W. Vasodysfunction That Involves Renal Vasodysfunction, Not Abnormally Increased Renal Retention of Sodium, Accounts for the Initiation of Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016; 133(9): 881–893. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017923
 5. Cheng H.M., Chuang S.Y., Wang T.D., Kario K., Buranakitjaroen P., Chia Y.C., Divinagracia R., Hoshida S., Minh H.V., Nailes J., Park S., Shin J., Siddique S., Sison J., Soenarta A.A., Sogunuru G.P., Sukonthasarn A., Tay J.C., Teo B.W., Turana Y., Verma N., Zhang Y., Wang J.G., Chen C.H. Central blood pressure for the management of hypertension: Is it a practical clinical tool in current practice? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2020; 22(3): 391–406. DOI: 10.1111/jch.13758
 6. Hermida R.C., Mojón A., Fernández J.R. Bedtime hypertension chronotherapy best reduces cardiovascular disease risk as documented by MAPEC and Hygia Chronotherapy outcomes trials. *Chronobiol. Int*. 2020; 37(5): 731–738. DOI: 10.1080/07420528.2020.1771354
 7. Hermida R.C., Crespo J.J., Domínguez-Sardiña M., Otero A., Moyá A., Ríos M.T., Sineiro E., Castiñeira M.C., Callejas P.A., Pousa L., Salgado J.L., Durán C., Sánchez J.J., Fernández J.R., Mojón A., Ayala D.E.; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur. Heart J*. 2020; 41(48): 4565–4576. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754
 8. Skibitskiy V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A.V. Effectiveness of chrono-pharmacotherapy depending on the salt sensitivity of patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(6): 846–851 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851
 9. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 3786 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 10. Glezer M.G. The use of fixed perindopril a/mlodipine combination provides high compliance to therapy, effective and safe arterial pressure lowering in patients with previous ineffective therapy. The POTENTIAL program. *Kardiologiya*. 2015; 55(12): 17–24 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/cardio.2015.12.17-24
 11. Dobrynina N.V., Yakushin S.S. Effective blood pressure reduction: results of the regional program “DOVERIE”. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (12): 57–63 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-57-63
 12. Degli Esposti L., Perrone V., Veronesi C., Gambera M., Nati G., Perone F., Tagliabue P.F., Buda S., Borghi C. Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine-perindopril in real settings (AMPERES) study. *Curr. Med. Res. Opin*. 2018; 34(9): 1571–1577. DOI: 10.1080/03007995.2018.1433648
 13. Glezer M.G. Antihypertensive Effect of Switching to a Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients Ineffectively Treated by Free Sartan-Containing Combinations. Results of the AVANGARD Study. *Kardiologiya*. 2019;59(10):31–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n731
 14. Astashkin E.I., Glezer M.G. Mechanisms of combined action of ace inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12(3): 72–77 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-72-77
 15. Hermida R.C., Hermida-Ayala R.G., Smolensky M.H., Mojón A., Fernández J.R. Ingestion-time — relative to circadian rhythms — differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypertension medications. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol*. 2020; 16(12): 1159–1173. DOI: 10.1080/17425255.2020.1825681
 16. Khodadoust S., Nasri Ashrafi I., Vanaja Sathesh K., Kumar C., Hs S., S. C. Evaluation of the effect of time dependent dosing on pharmacokinetic and pharmacodynamics of amlodipine in normotensive and hypertensive human subjects. *Clin. Exp. Hypertens*. 2017; 39(6): 520–526. DOI: 10.1080/10641963.2017.1281947

ВКЛАД АВТОРОВ

Скибицкий В.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Васильев В.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — материалов, пациентов, лабораторных образцов, измерительных приборов для анализа.

Фендрикова А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Разработка методологии — разработка дизайн методологии.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Skibitskiy V.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

Vasil'ev V.Yu.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision materials, patients, laboratory samples, measuring equipment for analyses.

Fendrikova A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Methodology development — methodology development and design.

Сведения об авторах / Information about the authors

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7750-7358>

Васильев Владимир Юрьевич — заочный аспирант 4-го года обучения кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-3588-9415>

Фендрикова Александра Вадимовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>

Контактная информация: e-mail: alexandra2310@rambler.ru; тел.: +7 (960) 493-59-11;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7750-7358>

Vladimir Yu. Vasil'ev — Postgraduate Student (extramural, 4th year), Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Physician (cardiology), City Hospital No. 4.

<https://orcid.org/0000-0002-3588-9415>

Alexandra V. Fendrikova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-0813>

Contact information: e-mail: alexandra2310@rambler.ru; tel.: +7(960) 493-59-11;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author