

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С УЧЕТОМ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Киселёв А.А., Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Заболотских Т.Б.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: lexis83@mail.ru

Цель исследования: оценка эффективности двух режимов суточного дозирования комбинированной антигипертензивной терапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа. **Материалы и методы.** 130 пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа, медиана возраста – 59 (38–72) лет, были разделены на 2 группы (группа 1 – солечувствительные, группа 2 – солерезистентные), с последующей рандомизацией на подгруппы А и Б: тиазидоподобный диуретик (ТД) индапамид-ретард и ингибитор ангиотензинпреарашающего фермента (иАПФ) рамиприл утром, антагонист кальция (АК) амлодипин вечером (подгруппы А) или ТД и АК утром, иАПФ вечером (подгруппы Б). Исходно и через 24 недели терапии оценивали частоту достижения целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД), и динамику показателей суточного мониторирования (СМАД). **Результаты.** Через 8 недель ЦУ АД достигли 90% пациентов в подгруппе 1А, 94 % – в 1Б, 97 % – в 2А, 90 % – в 2Б. В группе солерезистентных пациентов прием ТД+иАПФ утром и АК вечером обеспечивал достоверно более значимое снижение среднесуточного диастолического АД, индекса времени систолического АД днем и диастолического АД днем и ночью, величины и скорости утреннего подъема АД по сравнению с солечувствительными пациентами. Утренний прием ТД + АК и вечерний прием иАПФ оказался более эффективен в отношении уменьшения величины утреннего подъема систолического и диастолического АД. **Заключение.** Прием ТД+иАПФ утром и АК вечером у солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа позволяет лучше контролировать АД в течение суток по сравнению с солечувствительными больными. Прием ТД+АК утром и иАПФ вечером показал сопоставимый антигипертензивный эффект независимо от феномена солечувствительности.

Ключевые слова: солечувствительность, солерезистентность, антигипертензивная терапия, артериальная гипертензия, хронотерапия, сахарный диабет 2 типа.

EFFICIENCY OF THE CHRONOPHARMACOLOGICAL APPROACH IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH CONSIDERING OF SALT-SENSITIVITY

Kiselev A.A., Fendrikova A.V., Skibitskiy V.V., Zabolotskikh T.B.

FSFEI of HE "Kuban State Medical University" of RMPH, Krasnodar, e-mail: lexis83@mail.ru

The aim of the study was to evaluate the efficacy of two daily dosing regimens of combination antihypertensive therapy in salt sensitive and salt resistance in patients with uncontrolled hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) type 2. **Materials and methods.** 130 patients with uncontrolled hypertension and type 2 diabetes, median age – 59 (38-72) years, were divided into 2 groups (Group 1 – salt sensitive, Group 2 – salt resistance) followed by randomization into subgroups A and B: the thiazide diuretic (TD) indapamide retard and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors ramipril in the morning, a calcium channel blocker (CCB) amlodipine night (subgroup A) or TD and CCB morning, ACE inhibitors night (subgroup B). Initially and after 24 weeks of therapy evaluated target level (TL) of blood pressure (BP), and the rate of change indicators of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). **Results.** After 8 weeks TL BP reached 90% of patients in the subgroup 1A, 94 % – 1B in 97 % – 2A 90 % – in 2B. In the group of salt resistance patients receiving TD + ACE inhibitors in the morning and CCB in the evening, provided significantly greater reduction in daily average diastolic blood pressure time index of systolic BP and diastolic BP during the day, day and night, the magnitude and speed of morning rise in blood pressure compared with the salt sensitive patients. Morning reception TD + AK and evening reception of ACE inhibitors was more effective in reducing the amount of morning rise in systolic and diastolic blood pressure. **Conclusion.** Receiving TD + ACE inhibitors in the morning and evening AK salt resistance in patients with hypertension and type 2 diabetes better control of blood pressure during the day as compared to the salt sensitive patients. Receiving TD + AK morning and evening ACE inhibitors has shown a comparable antihypertensive effect regardless of the phenomenon of salt sensitive. **Key worlds.** Salt sensitive, salt resistance, antihypertensive therapy, arterial hypertension, chronotherapy, diabetes mellitus type 2.

Keywords: salt sensitive, salt resistance, antihypertensive therapy, arterial hypertension, chronotherapy, diabetes mellitus type 2.

Результаты одного из последних крупных эпидемиологических российских исследований ЭССЭ – РФ свидетельствуют, что артериальная гипертония (АГ) в 39 % случаев сочетается с сахарным диабетом (СД) 2 типа [4]. В данной ситуации существенно увеличивается риск развития кардиоваскулярных осложнений, что определяет необходимость применения эффективной современной комбинированной антигипертензивной терапии [5]. Вместе с тем достижение целевого уровня артериального давления (АД) наблюдается лишь у трети больных АГ и СД 2 типа. Одной из возможных причин неудовлетворительного контроля АД является феномен солечувствительности, под которым понимается повышение АД в ответ на избыточное потребление соли. В то же время солечувствительность у больных АГ, в том числе с СД 2 типа, может быть различной, что предусматривает их подразделение на солечувствительных и солерезистентных (соленечувствительных). Имеются единичные исследования, посвященные оценке результативности антигипертензивной терапии в зависимости от разной солечувствительности пациентов [1,11]. Однако эффективность различных комбинаций антигипертензивных препаратов у солечувствительных и солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа практически не исследована.

Дополнительным путём повышения эффективности комбинированной антигипертензивной терапии может быть использование хронофармакотерапевтического подхода [2,7,8]. Тем не менее при сочетании АГ с СД 2 типа эффективность назначения антигипертензивных препаратов в различное время суток изучена недостаточно, а возможности хронотерапии у данной категории больных с различной солечувствительностью не исследованы.

Цель исследования

Оценка эффективности двух режимов суточного дозирования комбинированной антигипертензивной терапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 130 пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа, медиана возраста – 59 (38–72) лет. Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: острый коронарный синдром, геморрагический или ишемический инсульт, инфаркт миокарда менее 6 месяцев до включения в исследование; суточный профиль АД тип «over – dipper»; вторичные АГ; стенокардия напряжения II–IV функционального класса; сложные нарушения ритма и

проводимости; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (по NYHA); пороки сердца; хроническая болезнь почек 3б–5 ст., соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе непереносимость тиазидоподобных диуретиков (ТД), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК).

Все пациенты в зависимости от наличия или отсутствия феномена солечувствительности по результатам пробы В.И. Харченко [3] были разделены на две группы: солечувствительные (группа 1, n=62) и солерезистентные (группа 2, n=60).

Далее в каждой группе больные были рандомизированы методом «конвертов» на подгруппы А и Б в зависимости от режима дозирования антигипертензивной терапии: 1А (солечувствительные, n=31) и 2А (солерезистентные, n=30) подгруппы, которым утром назначались индапамид-ретард (арифонретард, Servier) 1,5 мг и рамиприл (хартил, EGIS) 10 мг, вечером – амлодипин (нормодипин, GedeonRichter) 10 мг; 1Б (солечувствительные, n=31) и 2Б (солерезистентные, n=30) подгруппы, которые утром получали индапамид-ретард (арифонретард, Servier) 1,5 мг и амлодипин (нормодипин, GedeonRichter) 10 мг, а вечером – рамиприл (хартил, EGIS) 10 мг вечером. Исходно во всех подгруппах больных анамнестические и клинические параметры были сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Параметры	Солечувствительные пациенты (группа 1)	Солерезистентные пациенты (группа 2)
Возраст, годы	62 (39 – 78)	57 (38 – 74)
Длительность АГ, годы	15 (9 – 16,5)	12 (8,5 – 14)
Длительность СД, годы	8 (3 – 11)	6 (4,5 - 10)
HbA1, %	6,8 (5,7 – 7,1)	6,5 (5,5 – 6,8)
Число мужчин, n(%)	20 (29,8)	27 (42,9)
Число женщин, n (%)	47 (70,2)	36 (57,1)
Офисное САД, мм рт. ст.	168 (154 – 176)	161 (152 – 168)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	104 (94 – 111)	98 (93 – 104)
ЧСС, уд/мин.	87 (82 – 90)	82 (78 – 86)
ИМТ, кг/м ²	32,4 (30,1 – 36,3)	31,1 (29,7 – 34,1)

Примечание: ЧСС – число сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, HbA1 – гликозилированный гемоглобин.

Через 8 недель оценивали частоту достижения целевого уровня (ЦУ) офисного АД: снижение САД ниже 140 мм рт. ст. и ДАД ниже 85 мм рт. ст. [4].

Всем пациентам исходно и через 24 недели проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппаратного комплекса BPLabVasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). Оценивалось среднее систолическое АД (САД) за сутки (САД ср. сут), за день (САДд), в ночные часы (САДн), диастолическое АД (ДАД) за сутки (ДАД ср. сут), в дневные часы (ДАДд) и в ночное время (ДАДн), вариабельность АД днем (VarАДд) и ночью (VarАДн), индекс времени (ИВ) АГ, величину и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) АД, суточный индекс (СИ). С учетом величины СИ выделяли 4 типа суточных кривых АД: «dipper», «non-dipper», «over-dipper» и «nighth-peaker».

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoftInc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям произведено с помощью U-критерия Манна – Уитни (для двух независимых групп), метода Краскела – Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Степень изменения показателей на фоне лечения представлена в дельта-процентах ($\Delta\%$) как разница в % между показателями до и через 24 недели проводимой терапии. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через 8 недель целевой уровень АД был зафиксирован у 90 % пациентов в подгруппе 1А, 94 % – в 1Б, 97 % – в 2А, 90 % – в 2Б и сохраняли его на протяжении 24 недель исследования.

При анализе эффективности утреннего приема ТД+иАПФ и вечернего приема АК через 24 недели у солечувствительных и солерезистентных пациентов (подгруппы 1А и 2А соответственно) наблюдалось статистически значимое уменьшение исходно повышенных параметров СМАД (таблица 2). В то же время снижение ДАД ср. сут, ИВСАДд, ИВДАДд, ВУПСАД, СУПСАД оказалось достоверно большим в группе солерезистентных больных, тогда как ИВДАДн уменьшался в большей степени в группе солечувствительных пациентов ($p < 0,05$).

Таблица 2

Сравнительная эффективность приема ТД и иАПФ утром и АК вечером у солечувствительных и солерезистентных пациентов по результатам СМАД

Показатели СМАД	Солечувствительные пациенты (подгруппа 1А, n=31)			Солерезистентные пациенты (подгруппа 2А, n=30)		
	Исходно	Через 24 недели	$\Delta_{1A}\%$	Исходно	Через 24 недели	$\Delta_{2A}\%$
САД ср. сут, мм рт.ст.	158 (134 - 169)	130 (121 - 135)	-17,5*	152 (138 - 163)	122 (117 - 136)	-19,9*
ДАД ср. сут, мм рт.ст.	96 (87 - 101)	82 (74 - 79)	-14,6*	98 (88 - 101)	77 (73 - 82)	-21,9*†
САДд, мм рт.ст.	162 (152 - 167)	133 (124 - 135)	-17,8*	158 (154 - 173)	127 (121 - 137)	-19,2*
ДАДд, мм рт.ст.	101 (94 - 103)	86 (82 - 90)	-14,8*	99 (90 - 102)	81 (77 - 85)	-18,1*
САДн, мм рт.ст.	134 (123 - 141)	118 (112 - 123)	-11,8*	132 (121 - 148)	114,5 (110-128)	-12,6*
ДАДн, мм рт.ст.	98 (87 - 96)	80 (74 - 81)	-18,3*	96 (91 - 99)	77 (70 - 79)	-19,9*
ИВСАДд, %	90 (88 - 96)	49 (41 - 52)	-45,4*	93 (90 - 98)	42 (41 - 44)	-54,8*†
ИВДАДд, %	88 (82 - 90)	47 (38 - 49)	-46,4*	88 (84 - 89)	39 (37 - 41)	-55,6*†
ИВСАДн, %	92 (82 - 95)	53 (45 - 56)	-42,2*	85 (79 - 88)	52 (43 - 60)	-38,9*
ИВДАДн, %	87 (81 - 89)	46 (38 - 49)	-46,8*†	84 (77 - 89)	54 (48 - 57)	-35,9*
ВарСАДд, мм рт.ст.	25 (19 - 28)	15 (12 - 16)	-40,2*	22 (19 - 28)	12,5 (11 - 14)	-45,0*
ВарДАДд, мм рт.ст.	17 (14 - 19)	11 (9 - 13)	-35,4*	18 (15,5 - 19)	11 (9 - 12)	-38,8*
ВарСАДн, мм рт.ст.	17 (15 - 20)	14 (12 - 16)	-17,2*	19 (18 - 20)	16 (14 - 17)	-15,8*
ВарДАДн, мм рт.ст.	18 (16 - 19)	13 (10 - 14)	-27,1*	17 (16 - 18)	13 (12 - 15)	-23,7*
ВУПСАД, мм рт.ст.	44 (42 - 49)	36 (31 - 38)	-18,1*	48 (45 - 51)	35 (32 - 38)	-27,7*†
ВУПДАД, мм рт.ст.	37 (33 - 40)	26 (22 - 29)	-29,8*	37 (33 - 40)	27 (22 - 29)	-27,0*
СУПСАД, мм рт.ст./ч	13 (11 - 14)	10 (8 - 11)	-23,7*	15 (13 - 16)	10 (9 - 11,5)	-32,5*†
СУПДАД, мм рт.ст./ч	14 (11 - 15)	11 (8 - 12)	-21,2*	12 (11 - 13,5)	9,5 (9 - 10)	-24,8*

Примечание: $\Delta_{1A}\%$ – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в группе солечувствительных пациентов; $\Delta_{2A}\%$ – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в группе солерезистентных пациентов; * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения; † – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов.

Через 24 недели приема ТД+АК утром и иАПФ вечером независимо от солечувствительности (подгруппы 1Б и 2Б) регистрировалась достоверная положительная динамика основных показателей СМАД (таблица 2). Вместе с тем в подгруппе

солечувствительных больных (подгруппа 2А) степень снижения ВУП САД, ВУП ДАД, СУП САД оказалась достоверно большей по сравнению с солерезистентными пациентами (подгруппа 2Б).

Таблица 3

Сравнительная эффективность приема ТД и АК утром и иАПФ вечером у солечувствительных и солерезистентных пациентов по результатам СМАД

Показатели СМАД	Солечувствительные пациенты (подгруппа 1Б, n=31)			Солерезистентные пациенты (подгруппа 2Б, n=30)		
	Исходно	Через 24 недели	$\Delta_{1Б}\%$	Исходно	Через 24 недели	$\Delta_{2Б}\%$
САД ср. сут, мм рт.ст.	160 (137 - 171)	121 (117 - 137)	-24,4*	152 (135 - 167)	120 (117 - 133)	-21,8*
ДАД ср. сут, мм рт.ст.	99 (89 - 102)	77 (74 - 83)	-22,1*	97 (86 - 103)	78 (71 - 79)	-19,7*
САДд, мм рт.ст.	164 (154 - 173)	125 (120 - 139)	-24,1*	159 (153 - 169)	127 (121 - 136)	-20,8*
ДАДд, мм рт.ст.	101 (91 - 102)	80 (76 - 85)	-20,9*	99 (89 - 105)	81 (79 - 84)	-18,7*
САДн, мм рт.ст.	138 (123 - 154)	114 (111 - 122)	-17,4*	128 (126 - 149)	107 (101 - 111)	-16,3*
ДАДн, мм рт.ст.	99 (91 - 104)	74 (70 - 77)	-25,6*	93 (86 - 95)	71 (70 - 76)	-23,2*
ИВСАДд, %	92 (90 - 97)	42 (41 - 45)	-54,3*	91 (90 - 95)	41 (40 - 44)	-54,9*
ИВДАДд, %	86 (84 - 89)	39 (37 - 42)	-54,6*	86 (83 - 89)	37 (35 - 41)	-54,7*
ИВСАДн, %	89 (79 - 92)	44 (40 - 49)	-51,2*	88 (84 - 94)	46 (36 - 49)	-47,8*
ИВДАДн, %	85 (76 - 88)	38 (32 - 43)	-54,7*	87 (82 - 89)	45 (37 - 48)	-49,3*
ВарСАДд, мм рт.ст.	23 (19 - 28)	11 (10 - 13)	-52,9*	24 (18 - 27)	12 (10 - 13,5)	-48,0*
ВарДАДд, мм рт.ст.	19 (18 - 19,5)	10 (9 - 12)	-47,8*	18 (14 - 20)	10 (8 - 12)	-44,4*
ВарСАДн, мм рт.ст.	18 (17 - 20)	11,5 (10 - 14)	-38,1*	18 (17 - 21)	12 (11 - 13,5)	-33,9*
ВарДАДн, мм рт.ст.	19 (17 - 21)	11 (9 - 13)	-42,2*	18 (16,5 - 19)	11 (10,5 - 12)	-39,1*
ВУПСАД, мм рт.ст.	49 (45 - 52)	32 (30 - 34)	-34,6*†	47 (44 - 51)	33 (30 - 35)	-25,1*
ВУПДАД, мм рт.ст.	37 (33 - 39)	23 (20 - 27)	-37,9*†	38 (34 - 41)	27 (24 - 28)	-29,0*
СУПСАД, мм рт.ст./ч	16 (12 - 18)	10 (9 - 12)	-37,5*†	14 (12 - 15,5)	10 (8 - 10,5)	-28,5*
СУПДАД, мм рт.ст./ч	13,5 (12 - 14)	9 (9 - 10,5)	-28,1*	13 (12 - 13,5)	9 (9 - 10)	-26,5*

Примечание: $\Delta_{1Б}\%$ – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в группе солечувствительных пациентов; $\Delta_{2Б}\%$ – разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения в группе солерезистентных пациентов; * – $p < 0,05$ – достоверность

различий между показателями до и через 24 недели лечения; † – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 24 недели комбинированной антигипертензивной терапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов.

Исходно во всех подгруппах преобладал суточный профиль АД «non-dipper». Через 24 недели наблюдения независимо от режима дозирования и солечувствительности превалировал суточный профиль АД «dipper», одновременно наблюдалось достоверное уменьшение количества пациентов с суточным профилем «non-dipper» и «night-peaker» (рисунок 2).

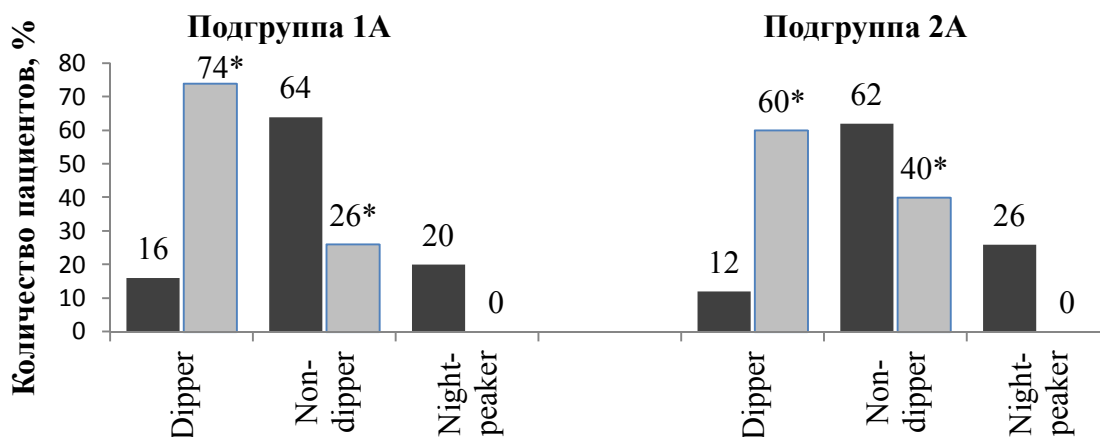


Рис. 1. Изменение количества пациентов с различными профилями АД в группе солечувствительных больных на фоне двух режимов фармакотерапии

Примечание: здесь и в рисунке 2 – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 24 недели лечения.

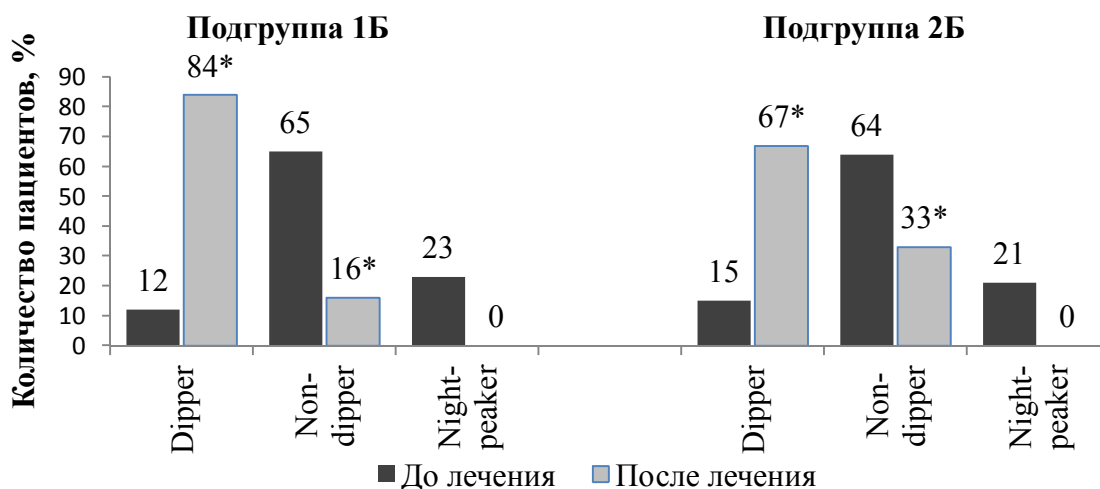


Рис. 2. Изменение количества пациентов с различными профилями АД в группе солерезистентных больных на фоне двух режимов фармакотерапии

Различную эффективность используемых в нашем исследовании вариантов терапии можно объяснить, во-первых, особенностями формирования АГ у солечувствительных и солерезистентных больных СД 2 типа, во-вторых, фармакокинетическими особенностями используемых препаратов.

Сравнение антигипертензивной эффективности при приеме ТД+иАПФ утром и АК вечером в зависимости от солечувствительности пациентов выявило статистически большее снижение ДАД ср. сут, ИВ САДд, ИВ ДАДд, ВУП САД, СУП САД в группе солерезистентных больных. Известно, что для солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа по сравнению с солечувствительными характерна большая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в течение всех суток, повышение активности симпатoadреналовой системы (САС) в период сна и гиперволемиа [6,11,12]. В связи с этим, вероятно, прием ТД и иАПФ утром у пациентов, не чувствительных к избыточному потреблению соли, позволяет лучше контролировать гиперактивность РААС и воздействовать на объем-зависимый механизм формирования повышенного АД. Кроме того, можно предполагать, что прием АК перед сном отчасти нивелирует вазоконстрикторный эффект ночной гиперсимпатикотонии.

В то же время прием ТД и АК утром, а иАПФ вечером продемонстрировал сопоставимое уменьшение большинства показателей СМАД независимо от наличия феномена солечувствительности. Тем не менее степень снижения ВупСАД, ВупДАД, СУП САД оказалась более выраженной у солечувствительных больных. Известно что, для солечувствительных больных (по сравнению с солерезистентными) характерна меньшая активность РААС в период бодрствования с постепенным её повышением ко времени пробуждения [9,10,11]. При этом у них отмечается активизация САС преимущественно в ночные часы, а также более выраженная, чем у солерезистентных пациентов, гиперволемиа [6]. Полученные результаты можно попытаться объяснить тем, что прием иАПФ вечером ингибирует возрастающую активность РААС в ранние утренние часы и потенцирует действие ТД, воздействуя на объем-зависимый механизм формирования АГ. В свою очередь, по данным литературы, антигипертензивный эффект АК при длительном использовании не зависит от времени приема в течение суток [7].

Заключение

Прием ТД+иАПФ утром и АК вечером у солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа позволяет лучше контролировать АД в течение суток по сравнению с солечувствительными больными, что может способствовать потенциальному снижению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Прием ТД+АК утром и иАПФ

вечером показал сопоставимый антигипертензивный эффект независимо от феномена солечувствительности.

Использование комбинированной терапии у больных с АГ и СД 2 типа с учетом их солечувствительности и времени приема препаратов в течение суток позволяет индивидуализировать антигипертензивную фармакотерапию, что дает возможность улучшить результаты лечения у данной категории пациентов с коморбидной патологией.

Список литературы

1. Скибицкий В.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией / В.В. Скибицкий, Е.С. Гаркуша, А.В. Фендрикова // Системные гипертензии. – 2015. – Т.12, № 4. – С. 30-37.
2. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В. и др. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартанамедоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом // Кардиология. – 2016. – № 10. – С. 35-40.
3. Харченко В.И., Люсов В.А., Рифаи М.А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью // Терапевтический архив. – 1984. – Т. 12, № 56. – С. 48–55.
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2014. – № 10. – С.4–12.
5. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // Hypertension. – 2013. – Vol. 10, № 31. – P. 1925-1938.
6. Forst T., Pfützner A., Jahn C. et al. Decreased sympatho-adrenal activity in diabetic patients with autonomic dysfunction following mental stress // AutonNerv Syst. – 1996. – Vol. 1, № 61. – P. 31-36.
7. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H. et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks // Hypertens Res. – 2016. – Vol. 5, № 39. – P.277-292.
8. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial // Diabetologia. – 2016.

–Vol. 2, № 59. – P. 255-265.

9. Isobe S., Ohashi N., Fujikura T. et al. Disturbed circadian rhythm of the intrarenal renin-angiotensin system: relevant to nocturnal hypertension and renal damage // *ClinExpNephrol.* – 2015. – Vol. 2, № 19. – P. 231-239.

10. Takahashi H., Yoshika M., Komiyama Y. et al. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the reninangiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol 34, № 11. – P. 1147–1160.

11. Garg R., Sun B., Williams J. Effect of low salt diet on insulin resistance in salt-sensitive versus salt-resistant hypertension // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 6, № 64. – P.1384-1387.