

Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших транзиторную ишемическую атаку

Скибицкий В. В., Опольская С. В., Фендрикова А. В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Краснодар, Россия

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность различных режимов назначения в течение сут. комбинаций антигипертензивных препаратов, а также их влияние на показатели суточного профиля артериального давления (АД) и давления в аорте, у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших транзиторную ишемическую атаку.

Материал и методы. Включены 174 пациента с 1-2 степенью артериальной гипертензии на фоне предшествующей неэффективной фармакотерапии, перенесших в предшествующие 4 нед. транзиторную ишемическую атаку. Все пациенты рандомизированы в 3 группы в зависимости от варианта терапии: I группа (n=59) — больные, получавшие валсартан 160 мг и тиазидоподобный диуретик утром, II группа (n=58) — тиазидоподобный диуретик утром и валсартан 160 мг вечером перед сном, III группа (n=57) — тиазидоподобный диуретик утром и валсартан в суточной дозе 160 мг (по 80 мг утром и вечером перед сном). Исходно и через 12 мес. терапии всем пациентам проводилось суточное мониторирование (СМ) АД с оценкой среднесуточного, дневного, ночного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), среднего пульсового АД, индекса времени гипертензии, вариабельности САД и ДАД днем и ночью, величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД, частоты сердечных сокращений, а также показателей центрального аортального давления (ЦАД): САД и ДАД в аорте, вариабельности САД и ДАД в аорте, пульсового АД в аорте, индекса аугментации в аорте, амплификации пульсового давления, длительности периода изгнания, индекса эффективности субэндокардиального кровотока. В качестве валсартана в исследование был включен препарат Вальсакор (КРКА, Словения).

Результаты. Через 12 нед. применения комбинированной антигипертензивной терапии среди больных I группы целевой уровень АД был зафиксирован у 43 (72,9%), во II группе — у 48 (82,7%), в III — у 55 (96,4%). Достижение целевого уровня АД чаще отмечалось при двукратном приеме валсартана (группа III) по сравнению с I (p=0,001) и II группами (p=0,03). Статистически значимые положительные изменения показателей СМАД и ЦАД регистрировались при использовании всех трех режимов дозирования антигипертен-

зивных препаратов в течение сут. В то же время во II группе имело место достоверно более значимое снижение основных показателей СМАД и ЦАД, чем в I группе пациентов. Двукратное применение сартана (III группа) обеспечивало более выраженное (p<0,05) улучшение основных показателей СМАД и ЦАД по сравнению с любым вариантом его однократного приема (I и II группы). Через 12 мес. фармакотерапии во всех группах отмечалось достоверное (p<0,05) увеличение количества пациентов с нормализовавшимся суточным профилем АД ("dipper"): в I группе — у 28 (65%), во II — у 37 (77%), в III — у 48 (87%) больных. Нормализация суточной кривой АД регистрировалась чаще у пациентов III группы по сравнению с больными I и II групп. Различия между группами по числу пациентов с профилем "dipper" через 12 мес. лечения оказались достоверными между III и I группами (p=0,01).

Заключение. Таким образом, двукратный или только вечерний прием валсартана в комбинации с диуретиком способствовал более выраженному улучшению основных показателей СМАД и ЦАД по сравнению с применением препарата в утренние часы у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку. Двукратный прием валсартана отличался достоверно (p<0,05) более частым достижением целевых значений АД (96,4% пациентов), способствовал нормализации суточного профиля АД у большинства пациентов (87%) и более выраженному улучшению основных показателей СМАД, ЦАД по сравнению с однократным приемом препарата в утренние или вечерние часы.

Ключевые слова: хронофармакотерапия, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, транзиторная ишемическая атака.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 10–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-10-19>

Поступила 18/01-2018

Принята к публикации 05/02-2018

Antihypertensive efficacy of chronopharmacotherapeutical approach to arterial hypertension in post transient ischemic attack patients

Skibitsky V. V., Opolskaya S. V., Fendrikova A. V.

Kubanskiy State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar, Russia

Aim. To assess antihypertensive efficacy of various 24-hour regimens of antihypertensive drugs prescription and the influence on 24-hour profile

of blood pressure (BP) and aortic pressure, in systemic hypertension patients post transient ischemic attack.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (960) 493-59-11

e-mail: alexandra2310@rambler.ru

[Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Опольская С. В. — ассистент кафедры, Фендрикова А. В.* — к.м.н., доцент кафедры].

Material and methods. Totally, 174 patients were included, with grade 1-2 hypertension and previous non-effective treatment; who during the previous 4 weeks had transient ischemic attack. All patients were randomized to 3 groups according to the treatment variant: group 1 (n=59) — valsartan 160 mg and thiazide-like diuretic in the morning, group 2 (n=58) — thiazide-like diuretic in the morning and valsartan 160 mg at bedtime, group 3 (n=57) — thiazide-like diuretic in the morning and valsartan 80 mg b.i.d. (morning and bedtime). At baseline and in 12 months of therapy all patients underwent BP monitoring (ABPM) with assessment of mean 24 hour, daytime, nocturnal systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), mean pulse pressure, time index of hypertension, SBP and DBP variability at daytime and at night, prominence and velocity of morning SBP and DBP raise, heart rate, central aortic pressure (CAP): SBP and DBP in aorta, variability of SBP and DBP in aorta, pulse BP in aorta, augmentation index in aorta, pulse pressure amplification, ejection period duration, efficacy index of subendocardial blood flow. Valsacor (KRKA, Slovenia) was included in the study as valsartan.

Results. In 12 weeks of fixed combination therapy, the target levels of BP were registered: in group 1 — 43 patients (72,9%), group 2 — 48 (82,7%), group 3 — 55 (96,4%). Reached target BP was more common in b.i.d. intake of valsartan (group 3) comparing to group 1 ($p=0,001$) and group 2 ($p=0,03$). Statistically significant positive shifts of ABPM and CAP values were registered in all three regimens. However, in group 2 there was significantly more prominent decrease of the main parameters

of ABPM and CAP, than in group 1. Valsartan two times daily (group 3) led to more prominent ($p<0,05$) improvement of ABPM and CAP value comparing to any variant of its once per day usage (group 1 and 2). In 12 months of treatment, there was a significant ($p<0,05$) increase in all groups of patients with normalized 24 hour BP profile ("dipper"): in group 1 — 28 (65%), group 2 — 37 (77%), group 3 — 48 (87%). Normalized 24 hour BP trend was registered more commonly in the group 3 patients comparing to those of groups 1 and 2. The differences in the number of "dipper" patients were significant between groups 3 and 1 ($p=0,01$).

Conclusion. The study showed that b.i.d. or bedtime valsartan intake in combination with diuretic leads to more prominent improvement of the main ABPM and CAP parameters in comparison with the drug intake in the morning, in patients with transient ischemic attack. Two times daily intake of valsartan leads significantly ($p<0,05$) to normalization of 24 hour BP profile in most patients (87%) and more prominent improvement of the main ABPM, CAP values comparing to once per day morning or evening intake of the drug.

Key words: chronopharmacotherapy, ambulatory blood pressure monitoring, central aortic pressure, arterial hypertension, combination antihypertensive therapy, transient ischemic attack.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 10–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-10-19>

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АТ — ангиотензиновые, -ый, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ВУП — величина утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте, ИВ — индекс времени, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПАДао — пульсовое артериальное давление в аорте, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, САДао — систолическое артериальное давление в аорте, СИ — суточный индекс, СМ — суточное мониторирование, СПАД — суточный профиль артериального давления, СУП — скорость утреннего подъема, ТД — тиазидоподобный диуретик, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЦАД — центральное аортальное давление, ЦУ — целевой уровень, ЧСС — частота сердечных сокращений, АIхао — индекс аугментации в аорте, ED — длительность периода изгнания, PPA — амплификация пульсового давления, SEVR — индекс эффективности субэндокардиального кровотока.

Сосудистые заболевания головного мозга, в т.ч. транзиторная ишемическая атака (ТИА), являются одними из приоритетных проблем медицины, что обусловлено их большой распространенностью и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. В первые двое сут. после ТИА риск развития ишемического инсульта увеличивается на 4-10%, в последующие 3 мес. — на 10-20% [3]. Кроме того, в ближайшие 12 мес. после ТИА риск возникновения острого нарушения мозгового кровообращения возрастает в 13 раз, а в течение последующих нескольких лет — в 7 раз [4].

ТИА, также как и другие цереброваскулярные нарушения, часто ассоциируются с артериальной гипертензией (АГ) и, в частности, с недостаточным контролем артериального давления (АД), большой его вариабельностью в течение сут., поражением органов-мишеней: гипертрофией миокарда левого желудочка, гипертоническим нефроангиосклерозом и др. [5]. В последние годы важная роль в развитии сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий при АГ отводится центральному аортальному давлению (ЦАД) [6]. Согласно результатам сравнительно недавних исследований, основные показатели ЦАД, в частности систолическое, диастолическое и пульсовое АД (САД, ДАД, ПАД), индекс аугментации в аорте (АIхао), являются чувствительными индикаторами не только повышения сосудистой жесткости, но и увеличения риска развития кардио-

и цереброваскулярных событий. В связи с этим одним из критериев, свидетельствующих об эффективности лечения АГ, считается улучшение параметров ЦАД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ). Вместе с тем, возможности влияния различных комбинаций антигипертензивных препаратов на показатели ЦАД у лиц с АГ, перенесших ТИА, остаются недостаточно изученными.

В последние годы большое внимание уделяется вопросам хронофармакотерапии, которая позволяет индивидуализировать лечение АГ, повысить его эффективность и безопасность [7-9]. Результаты ряда клинических исследований последних лет позволяют предполагать, что прием перед сном блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, в частности блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), по сравнению с утренним приемом, приводит к более выраженному снижению АД в ночное время, что крайне важно с учетом значительной частоты регистрации среди пациентов с АГ прогностически неблагоприятного профиля "non-dipper" [7, 9]. Применение валсартана перед сном обеспечивало статистически значимое снижение АД в ночные часы, а также уменьшение числа пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время [10]. Более того, эффективность валсартана не зависела от возраста больных: у лиц >60 лет хронотерапия приводила к такому же положительному влия-

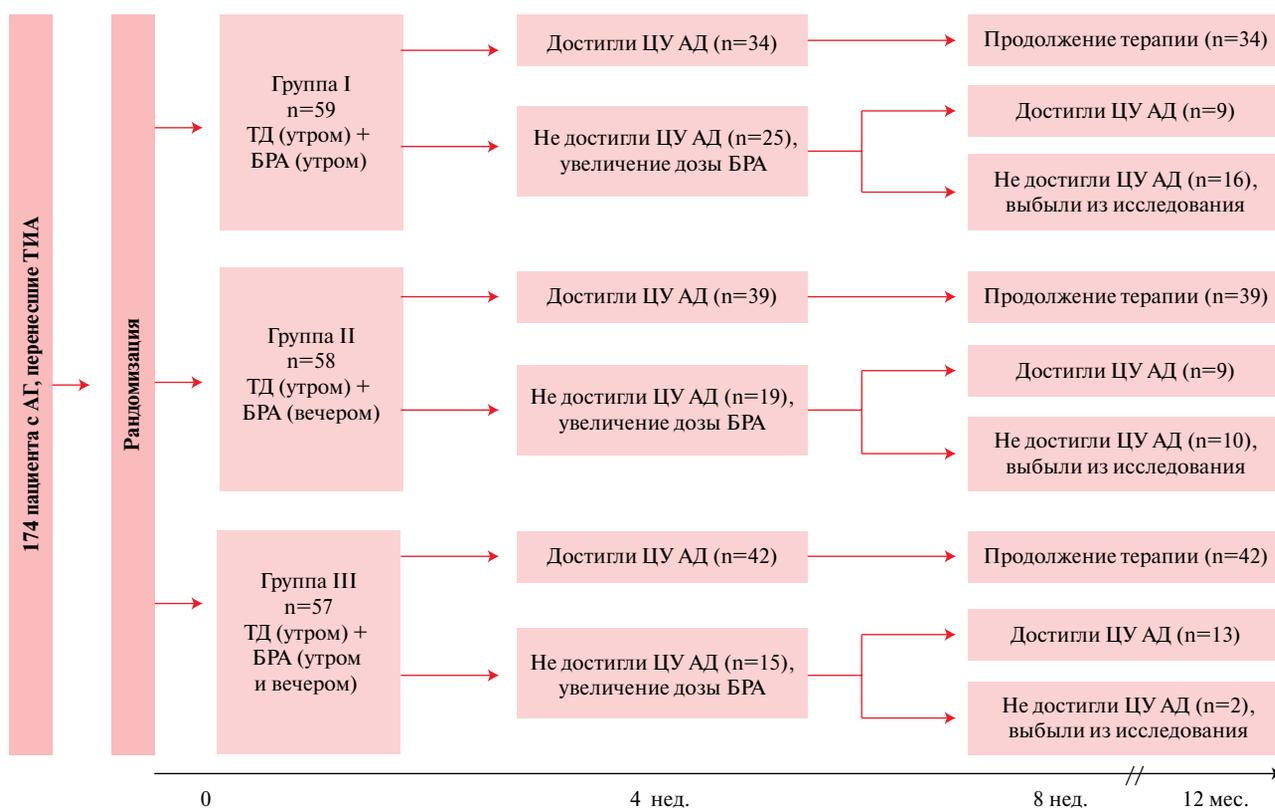


Рис. 1 Дизайн исследования.

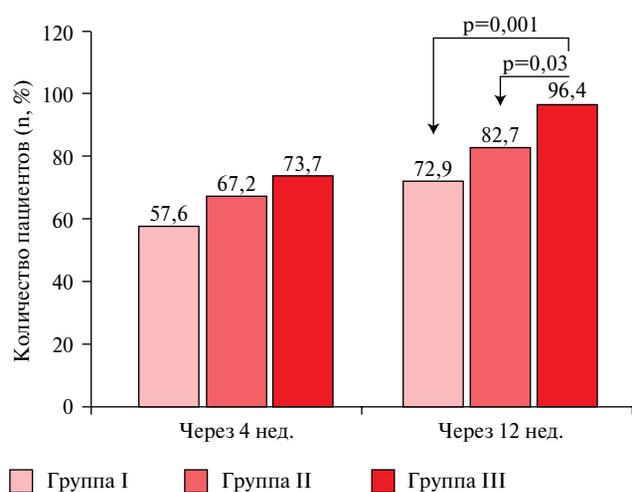


Рис. 2 Количество пациентов с зарегистрированным ЦУ АД через 4 и 12 нед. применения АГТ.

Примечание: I группа — ТД утром + БРА утром, II группа — ТД утром + БРА вечером, III группа — ТД утром + БРА утром и вечером.

нию на уровень АД в период сна, что и у более молодых пациентов [11].

Вместе с тем, у больных АГ, перенесших ТИА, антигипертензивная эффективность разных режимов дозирования комбинаций препаратов в течение сут., в т.ч. в отношении коррекции повышенного ЦАД и нарушения суточного профиля АД (СПАД), не исследовалась.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка антигипертензивной эффективности различных режимов назначения в течение сут. комбинаций антигипертензивных препаратов, а также их влияние на показатели СПАД и ЦАД у пациентов с АГ, перенесших ТИА.

Материал и методы

В исследование были включены 174 пациента с АГ 1-2 степеней на фоне предшествующей неэффективной фармакотерапии, перенесших в ближайшие 4 нед. ТИА, медиана возраста которых составила 62 (57-68) года. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: ишемический или геморрагический инсульт, ТИА в анамнезе, СПАД с избыточным его снижением в ночные часы (тип “over-dipper”), симптоматическая АГ, инфаркт миокарда в последние 6 мес. до включения в исследование, стенокардия напряжения III-IV функциональных классов, сложные нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональных классов (NYHA), пороки сердца, соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, в анамнезе — непереносимость БРА и тиазидоподобных диуретиков (ТД).

Исследование являлось рандомизированным, проспективным, сравнительным в параллельных группах. В зависимости от режима дозирования в течение сут. все пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на группы комбинированной терапии валсартаном (Вальсакор®, КРКА, Словения) и ТД в следующих режимах:



Victory*

I группа (n=59) — больные, которым была назначена комбинация ТД и БРА валсартана в дозе 160 мг в утренние часы;

II группа (n=58) — больные, которым был назначен ТД утром и валсартан в дозе 160 мг вечером перед сном;

III группа (n=57) — больные, которым были назначены ТД утром и валсартан в суточной дозе 160 мг (по 80 мг утром и вечером перед сном).

Через 4 и 8 нед. лечения при отсутствии достижения целевого уровня (ЦУ) АД <140/90 мм рт.ст. увеличивалась доза БРА. Через 12 нед. лечения больным всех групп, не достигшим ЦУ АД, корректировалась АГТ, и они исключались из дальнейшего наблюдения. В результате, через 12 мес. в I группе осталось 43 пациента, во II и III группах — 48 и 55 пациентов, соответственно. Средняя суточная доза валсартана через 12 мес. лечения составила: в I группе — 194,3 мг/сут., во II группе — 193,2 мг/сут., в III группе — 197,8 мг/сут. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 12 мес. терапии проводилось суточное мониторирование (СМ) АД с использованием аппаратного комплекса ВРLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия); оценивались среднесуточное, дневное, ночное САД и ДАД, среднее ПАД, индекс времени (ИВ) гипертонии, вариабельность САД и ДАД днем и ночью, величина и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) САД и ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС). С учетом выраженности ночного снижения САД или суточного индекса (СИ) САД выделено 4 типа суточных кривых АД: “dipper” — нормальное снижение АД в ночные часы, СИ САД 10-20%; “non-dipper” — недостаточное снижение АД, СИ САД <10%; “over-dipper” — чрезмерное снижение АД, СИ САД >20% и “nigh-peaker” — СИ САД <0.

Кроме того, оценивались основные показатели ПАД: САД в аорте (САД_{ао}), ДАД в аорте (ДАД_{ао}), вариабельность САД и ДАД в аорте (ПАД_{ао}), AI_{хао}, амплификация пульсового давления (РРА), длительность периода изгнания (ED), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Анализ результатов исследования осуществлялся с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнение выборок по количественным показателям произведено с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным показателям выполняли построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование пациенты с АГ, перенесшие ТИА, по исходным анамнестическим и клиническим показателям достоверно не различались.

Через 4 нед. применения комбинированной фармакотерапии ЦУ АД был зафиксирован в I группе у 34 (57,6%) пациентов, во II — у 39 (67,2%), в III —

Вальсакор®
таблетки валсартана
80 мг и 160 мг №30, №90, 320 мг №30



Вальсакор® н **Вамлосет®**
таблетки валсартана/гидрохлоротиазид
80/12,5 мг и 160/12,5 мг №30, №90, 160/25 мг №30
таблетки амлодипина/валсартана
5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг №30, №90



Новинка!
№90

У 91% пациентов был достигнут целевой уровень АД¹

В 93% случаев не было отмечено нежелательных явлений¹

Уже на 4 неделе терапии большинство пациентов достигло целевого АД¹

Победа в нашем сердце!

Показания к применению препарата Вальсакор®: Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) в составе комплексной терапии (на фоне стандартной терапии) у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Повышение выживаемости пациентов после перенесенного острого ИМ, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

Показания к применению препаратов Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Показания к применению препарата Вамлосет®: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Форма выпуска: Вальсакор® — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, 160 мг и 320 мг. Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160 — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. Вамлосет® — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. **Способ применения и дозы:** Внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в день. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

* международное клиническое исследование эффективности и безопасности антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах.

Источники информации: 1. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension — VICTORY. Final report. Data on file. Krka d.d., Slovenia, 2015.

www.krka.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.
Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091.
E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

KRKA

Таблица 1

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения ТД и БРА утром у пациентов с АД, перенесших ТИА (группа I)

	До лечения (n=43)	Через 12 мес. лечения (n=43)	Δ%	p
Показатели СМАД				
САД ₂₄ , мм рт.ст.	142 (140-145)	139 (131-141)	-2,7	0,001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	76 (70-79)	75 (65-78)	-2,6	0,001
ПАД, мм рт.ст.	60 (51-67)	56,5 (45,5-65)	-3,3	0,001
ЧСС, уд./мин	69 (61-70)	67 (62-69)	-1,5	0,002
САД _д , мм рт.ст.	144 (141-145)	138,5 (131-141)	-3,2	0,001
ДАД _д , мм рт.ст.	74 (72-78)	72 (70-76)	-2,7	0,01
ИВ САД _д , %	42 (24-79)	41 (15-69)	-4,2	0,001
ИВ ДАД _д , %	41 (25-45)	37 (21-41)	-4,8	0,001
VarСАД _д , мм рт.ст.	14 (13-16)	12 (11-15)	-7,6	0,001
VarДАД _д , мм рт.ст.	12 (10-13)	9,5 (9-11,5)	-10	0,0001
САД _н , мм рт.ст.	124 (122-133)	121 (117,5-131,5)	-2,4	0,01
ДАД _н , мм рт.ст.	70 (63-75)	68 (57,5-72)	-3	0,002
ИВ САД _н , %	38 (24-56)	36 (22-50)	-5,3	0,001
ИВ ДАД _н , %	27 (22-34)	24 (20-31)	-8,2	0,001
VarСАД _н , мм рт.ст.	12 (11-14)	10 (9-13)	-10	0,0003
VarДАД _н , мм рт.ст.	11 (10-14)	9 (6-11)	-10	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	37 (26-53)	35 (23-51)	-4,3	0,001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	31 (23-37)	29 (22-32)	-5,4	0,003
СУП САД, мм рт.ст./ч	13 (12-16)	12 (11-15)	-10	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12 (10-13)	8,5 (4-13)	-11,1	0,0002
Показатели ЦАД				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	130 (121-133)	127 (120-130)	-2,3	0,01
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	72 (65-77)	70 (63-77)	-2,7	0,001
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	50 (46-58)	47 (42-57)	-4,3	0,001
А ₁ х _{ао} , %	33 (22-49)	32 (19-45)	-9,1	0,0001
PPA, %	121 (117-130)	120 (116,5-123,5)	-1,6	0,02
ED, мс	332 (309-384)	331 (300-345)	-2,7	0,01
SEVR, %	130 (114-135)	134 (118-138)	2,5	0,01
VarСАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (11-15)	11 (10-13)	-9,1	0,0001
VarДАД _{ао} , мм рт.ст.	14 (10-16)	11 (9-14)	-10	0,0004

Примечание: Δ% — разница (%) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, Var — вариабельность, н — ночное, д — дневное.

у 42 (73,7%) (рисунок 2). Через 12 нед. на фоне увеличения дозы валсартана больным, не достигшим ЦУ АД на стартовой терапии, уровень АД <140/90 мм рт.ст. регистрировался достоверно чаще в III группе, по сравнению с I и II группами (рисунок 2).

Использование в течение 12 мес. различных режимов дозирования в течение сут. АГТ обеспечивало во всех группах больных достоверное улучшение основных показателей СПАД и параметров ЦАД (таблицы 1-3). Вместе с тем степень выраженности позитивных изменений в группах оказалась неодинаковой. При сравнительном анализе степени изменения основных показателей СМАД выявлено, что на фоне лечения комбинацией, ТД утром и валсартан перед сном, (II группа) по сравнению с I группой (ТД и валсартан утром) отмечалось достоверно более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ПАД, САД в ночные часы,

вариабельности САД днем и ночью, вариабельности ДАД ночью, ИВ САД в течение сут., ВУП САД и ДАД, СУП ДАД (таблица 4). Применение ТД утром и БРА перед сном по сравнению с назначением обоих препаратов в утренние часы оказалось более эффективным в отношении регресса таких показателей ЦАД, как ДАД_{ао}, ED, вариабельности САД_{ао}, а также увеличения SEVR как маркера коронарного кровотока (таблица 4).

В то же время назначение ТД утром, а валсартана дважды в течение сут. (группа III) по сравнению с I группой также обеспечивало достоверно более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ПАД, ИВ АД днем, вариабельности АД в дневные часы, а вариабельности САД и в ночные часы, ИВ САД и ДАД ночью, ВУП САД и ДАД, СУП ДАД. Позитивные изменения показателей ЦАД, в частности САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао},

Таблица 2

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения ТД утром и БРА вечером у пациентов с АГ, перенесших ТИА (группа II)

	До лечения (n=48)	Через 12 мес. лечения (n=48)	Δ%	p
Показатели СМАД				
САД ₂₄ , мм рт.ст.	145 (131-150)	130 (117-140)	-9,3	0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	75 (66-80)	68,5 (59,5-78)	-7,9	0,001
ПАД, мм рт.ст.	55,5 (48-66)	52 (43,5-59,5)	-9,7	0,0001
ЧСС, уд./мин	66 (60-71)	63,5 (58,5-68)	-1,6	0,002
САД _д , мм рт.ст.	146,5 (134-152,5)	129 (121-138)	-8,1	0,001
ДАД _д , мм рт.ст.	80,5 (77-88,5)	76,5 (68-83)	-6,4	0,0001
ИВ САД _д , %	42 (37-80)	30 (11,5-83)	-16,8	0,0001
ИВ ДАД _д , %	42 (17-45)	30 (13-40)	-19,1	0,0001
ВарСАД _д , мм рт.ст.	13,5 (10-18)	11 (10-14)	-12,2	0,0004
ВарДАД _д , мм рт.ст.	13 (10-15)	11 (8,5-12)	-14,6	0,0004
САД _н , мм рт.ст.	125,5 (115-139)	121 (100,5-133,5)	-4,3	0,001
ДАД _н , мм рт.ст.	69 (63-78)	65,5 (56,5-75)	-5,7	0,001
ИВ САД _н , %	39 (28-59)	30 (12-48)	-23,2	0,0001
ИВ ДАД _н , %	28 (21-38)	20 (18-30)	-17,7	0,0001
ВарСАД _н , мм рт.ст.	13 (9-16)	10,5 (6,5-14,5)	-18,3	0,0003
ВарДАД _н , мм рт.ст.	10 (8-13)	8,5 (7-11)	-20	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	32,5 (18-42)	26 (16-34,5)	-13,3	0,0003
ВУП ДАД, мм рт.ст.	29,5 (15-45)	25 (11-37)	-14,8	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	23 (8,5-33,5)	17 (5-28)	-21,3	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14 (4-38)	10,5 (3,5-27,5)	-22,2	0,0001
Показатели ЦАД				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	121,5 (112-135)	117,5 (110,5-132)	-4,5	0,001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	77 (71-82,5)	72 (66-78)	-7,9	0,0002
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	48,5 (44,5-60)	45 (39,5-56)	-4,9	0,003
AI _{хао} , %	32 (29-43)	25,5 (21-31,5)	-8,9	0,0001
PPA, %	122 (117-130)	117,5 (111-123)	-3,4	0,001
ED, мс	356 (326-382,5)	321 (300-331,5)	-6,6	0,0001
SEVR, %	127 (116-134)	138 (125-146)	4,9	0,001
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (9-14)	10,5 (6-13,5)	-17,9	0,0002
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	14 (11-16)	11 (8-13)	-21,4	0,0001

Примечание: Δ% — разница (%) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, Вар — вариабельность, н — ночное, д — дневное.

AI_{хао}, PPA, ED, SEVR, вариабельности САД_{ао} и ДАД_{ао} в III группе также были статистически значимо более выражены по сравнению с I группой. Аналогичные результаты были получены при сравнении динамики показателей СМАД на фоне терапии в III и II группах пациентов: двукратный прием сартана в комбинации с утренним приемом ТД сопровождался достоверно большим регрессом среднесуточного САД, ПАД, САД в дневные часы, ИВ САД и ДАД днем, вариабельности САД днем, ИВ ДАД в ночные часы, САД_{ао}, ПАД_{ао}, AI_{хао}, ED, вариабельность САД_{ао}, а также увеличением SEVR (таблица 4). Независимо от используемого варианта режима назначения препаратов в течение сут. отмечалось незначительное, но достоверное и сопоставимое уменьшение ЧСС (таблицы 1-4).

На фоне проводимой комбинированной АГТ во всех группах регистрировалось статистически

значимое (p<0,01) увеличение количества пациентов с нормализовавшимся СПАД (“dipper”) (рисунок 3). Вместе с тем такой СПАД через 12 мес. достоверно чаще определялся в III группе по сравнению с I (p=0,01).

Важно, что независимо от варианта хронофармакотерапии имело место статистически значимое уменьшение количества больных с таким патологическим типом суточной кривой как “non-dipper” (p<0,01), хотя существенно (p=0,01) реже этот профиль диагностировали в III группе пациентов по сравнению с I (рисунок 3). Вариант СПАД “night-reaker” исходно регистрировался у единичных пациентов во всех группах: в I — у 2, во II и III группах — у 1 пациента, а после 12 мес. терапии не определялся.

Таким образом, у больных АГ, перенесших ТИА, на фоне комбинированной АГТ, включавшей

Таблица 3

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения ТД утром и двукратного применения БРА (утром и вечером) у пациентов с АГ, перенесших ТИА (группа III)

	До лечения (n=55)	Через 12 мес. лечения (n=55)	Δ%	p
Показатели СМАД				
САД ₂₄ , мм рт.ст.	145 (134-156)	123 (123-138)	-10,1	0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	89 (85-90)	78 (70-81)	-10,7	0,0001
ПАД, мм рт.ст.	59 (53-67)	44,5 (33,5-53)	-23,2	0,00001
ЧСС, уд./мин	66 (60-72)	63 (58-68)	-1,8	0,0001
САД _д , мм рт.ст.	146 (140-149)	124,5 (122-135)	-11,4	0,0001
ДАД _д , мм рт.ст.	82 (73-88)	76 (68,5-78,5)	-7	0,001
ИВ САД _д , %	60 (40-85)	45 (31-56)	-27,7	0,00001
ИВ ДАД _д , %	41 (22-46)	30 (20-34)	-28,6	0,00001
VarСАД _д , мм рт.ст.	16 (14-23)	11 (10-14)	-31,3	0,00001
VarДАД _д , мм рт.ст.	13 (11-17)	10 (7,5-11,5)	-12,5	0,001
САД _н , мм рт.ст.	131 (124-144)	121,5 (115-128)	-8,9	0,0001
ДАД _н , мм рт.ст.	70 (61-82)	64 (68-75)	-6,6	0,001
ИВ САД _н , %	61,5 (43-85,5)	45 (32,5-56)	-27,8	0,0001
ИВ ДАД _н , %	29 (13-47)	20,5 (8,5-32)	-28,7	0,0004
VarСАД _н , мм рт.ст.	14 (11-17)	11 (9-11)	-28,6	0,0004
VarДАД _н , мм рт.ст.	10 (9-12)	9 (5,5-11)	-15,4	0,001
ВУП САД, мм рт.ст.	32 (21-54)	27,5 (16-49,5)	-16,7	0,0003
ВУП ДАД, мм рт.ст.	26 (18-38)	18,5 (13,5-33,5)	-24,4	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	19 (5-34)	14 (7-23)	-28,1	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14 (10-32)	10 (6,5-18)	-33,3	0,0001
Показатели ЦАД				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	124 (120-140)	118 (111-128)	-10	0,0001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	81 (68-82)	70 (60-76)	-7,3	0,001
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	51 (47-63)	44 (34-57,5)	-14,3	0,0001
AI _{хао} , %	30 (26-42)	25 (21-32)	-20	0,0001
PPA, %	122 (120-126)	115 (112,5-117,5)	-6,5	0,001
ED, мс	313 (305-389)	299,5 (239,5-303,5)	-9,8	0,0001
SEVR, %	125 (115-135)	140 (135-150)	11,5	0,0001
VarСАД _{ао} , мм рт.ст.	15 (13-17)	10 (7-11)	-36,4	0,00001
VarДАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-16)	9 (5-11)	-28,6	0,00001

Примечание: Δ% — разница (%) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, Var — варибельность, н — ночное, д — дневное.

ТД и валсартан, независимо от выбранного режима назначения в течение сут., достоверно улучшались основные показатели СМАД, ЦАД и увеличилось количество пациентов с оптимальным СПАД (“dipper”). В то же время достижение ЦУ АД через 8 нед. фармакотерапии регистрировали достоверно чаще в III группе по сравнению с I и II группами. Двукратный прием валсартана и утренний ТД обеспечивали более выраженные позитивные изменения показателей СМАД и, что крайне важно, ЦАД, по сравнению с другими режимами приема препаратов в течение сут. Вариант фармакотерапии с назначением БРА вечером (перед сном) и ТД утром по антигипертензивной эффективности занимал промежуточное положение, т.к. превосходил возможности утреннего применения ТД и БРА, но уступал варианту с двукратным приемом валсартана и утренним приемом ТД.

Обсуждение

Проведен сравнительный анализ антигипертензивной эффективности трех режимов назначения в течение сут. комбинаций ТД и БРА валсартана, а также их влияния на показатели СМАД и ЦАД у больных АГ, перенесших ТИА.

В результате было продемонстрировано преимущество утреннего приема ТД с валсартаном вечером или дважды в течение сут. по сравнению с назначением БРА утром вместе с ТД. Данное преимущество касалось не только частоты достижения ЦУ АД, но и степени улучшения параметров СМАД, а также позитивных изменений показателей ЦАД.

Полученные результаты можно, по-видимому, объяснить тем, что во всех группах пациентов до назначения комбинированной АГТ преобладающим вариантом СПАД был “non-dipper”. В этой ситуации использование двукратного

Таблица 4

Степень изменения показателей СМАД и ЦАД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) на фоне различных режимов дозирования АГТ в течение сут у пациентов с АГ, перенесших ТИА

	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)					
	Группа I (ТД утром + БРА утром) (n=43)	Группа II (ТД утром + БРА вечером) (n=48)	Группа I (ТД утром + БРА утром) (n=43)	Группа III (ТД утром + БРА утром и вечером) (n=55)	Группа II (ТД утром + БРА вечером) (n=48)	Группа III (ТД утром + БРА утром и вечером) (n=55)
Показатели СМАД						
САД ₂₄ , мм рт.ст.	-2,7	-9,3*	-2,7	-10,1**	-9,3	-10,1***
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	-2,6	-7,9*	-2,6	-10,7**	-7,9	-10,7
ПАД, мм рт.ст.	-3,3	-9,7*	-3,3	-23,2**	-9,7	-23,2***
ЧСС, уд./мин	-1,5	-1,6	-1,5	-1,8	-1,6	-1,8
САД _д , мм рт.ст.	-3,2	-8,1*	-3,2	-11,4**	-8,1	-11,4***
ДАД _д , мм рт.ст.	-2,7	-6,4*	-2,7	-7**	-6,4	-7
ИБ САД _д , %	-4,2	-16,8*	-4,2	-27,7**	-16,8	-27,7***
ИБ ДАД _д , %	-4,8	-19,1*	-4,8	-28,6**	-19,1	-28,6***
ВарСАД _д , мм рт.ст.	-7,6	-12,2*	-7,6	-31,3**	-12,2	-31,3***
ВарДАД _д , мм рт.ст.	-10	-14,6	-10	-12,5**	-14,6	-12,5
САД _н , мм рт.ст.	-2,4	-4,3*	-2,4	-8,9**	-4,3	-8,9
ДАД _н , мм рт.ст.	-3	5,7	-3	-6,6	5,7	-6,6
ИБ САД _н , %	-5,3	-23,2*	-5,3	-27,8**	-23,2	-27,8
ИБ ДАД _н , %	-8,2	-17,7	-8,2	-28,6**	-17,7	-28,6***
ВарСАД _н , мм рт.ст.	-10	-18,3*	-10	-28,6**	-18,3	-28,6
ВарДАД _н , мм рт.ст.	-10	-20*	-10	-15,4	-20	-15,4
ВУП САД, мм рт.ст.	-4,3	-13,3*	-4,3	-16,7**	-13,3	-16,7
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-5,4	-14,8*	-5,4	-24,4**	-14,8	-24,4
СУП САД, мм рт.ст./ч	-10	-21,3	-10	-28,1	-21,3	-28,1
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	-11,1	-22,2*	-11,1	-33,3**	-22,2	-33,3
Показатели ЦАД						
САД _{24ао} , мм рт.ст.	-2,3	-4,5	-2,3	-10**	-4,5	-10***
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	-2,7	-7,9*	-2,7	-7,3**	-7,9	-7,3
ПАДао, мм рт.ст.	-4,3	-4,9	-4,3	-14,3**	-4,9	-14,3***
АГхао, %	-9,1	-8,9	-9,1	-20**	-8,9	-20***
PPA, %	-1,6	-3,4	-1,6	-6,5**	-3,4	-6,5
ED, мс	-2,7	-6,6*	-2,7	-9,8**	-6,6	-9,8***
SEVR, %	2,5	4,9*	2,5	11,5**	4,9	11,5***
ВарСАДао, мм рт.ст.	-9,1	-17,9*	-9,1	-36,4**	-17,9	-36,4***
ВарДАДао, мм рт.ст.	-10	-21,4	-10	-28,6**	-21,4	-28,6

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между I и II группами, ** — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между I и III группами, *** — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между II и III группами, Вар — вариабельность, н — ночное, д — дневное.

режима назначения комбинаций препаратов позволяет в высшей степени улучшить показатели СМАД, ЦАД и обеспечить увеличение числа пациентов с нормализовавшимся СПАД. Как известно, недостаточное понижение АД в ночные часы может свидетельствовать о повышении активности симпатической нервной системы, а также ассоциированной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ночью [9, 12]. Вероятно, назначение БРА непосредственно перед сном обеспечивает подавление избыточной активности РААС в этот период сут. Вместе с тем более значимый позитивный

эффект двукратного применения валсартана по сравнению с его однократным вечерним приемом объясняется фармакокинетическими особенностями препарата. В этой связи не исключается, что назначение валсартана 2 раза в сут. обеспечивает более стабильный и лучший антигипертензивный эффект, чем однократный суточный прием, связанный с равномерным в течение сут. подавлением активности РААС [13].

Кроме того, можно предположить, что позитивные изменения СПАД и ЦАД в группах пациентов с использованием вечернего и двукратного приема БРА связаны с церебропротективными свой-

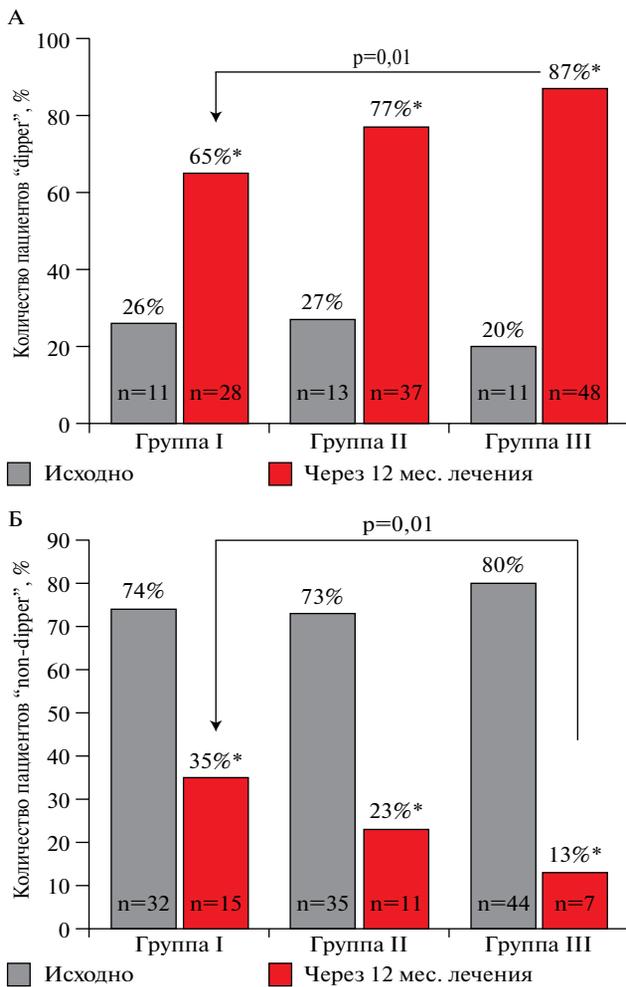


Рис. 3 Количество пациентов до и через 12 мес. лечения с СПАД “dipper” (А) и “non-dipper” (Б).

Примечание: * — различия показателей достоверны по сравнению с исходными до лечения ($p < 0,01$).

ствами валсартана. По данным ряда исследований выявлено воздействие сартанов на мозговой кровоток и паренхиму мозга, посредством блокады ангиотензиновых (АТ) рецепторов 1 типа, а также протективной роли АТ рецепторов 2 типа в уменьшении процессов воспаления сосудистой стенки и апоптоза нейронов в ишемизированной ткани мозга [14]. Возможно, что у исследованных пациентов имело место нарушение циркадных ритмов, т.к. известно, что у лиц, страдающих АГ, с СПАД “non-dipper” ночное количество вырабатываемого мелатонина ниже, чем у “dipper”, что объясняет нарушение суточного ритма сна и бодрствования [14]. Вместе с тем известно, что мелатонин не только позитивно влияет на показатели СПАД, но и способствует снижению основных параметров ЦАД — САДао, ПАДао, АІхао [16]. Таким образом, учитывая церебропротективный эффект БРА, в частности улучшение общей микроциркуляции головного мозга, включая надталамическую область, возможно, вечерний и двукратный прием валсартана косвенно

привел к большей секреции мелатонина в ночные часы, тем самым способствовал нормализации циркадного ритма и, как следствие, позитивным изменениям СПАД, включая снижение основных параметров циркадного ритма АД — суточной, дневной и ночной variability САД, ПАД; ЦАД у пациентов с АГ, перенесших ТИА.

Использование сартана утром и вечером в комбинации с утренним приемом ТД обеспечивало более выраженные положительные изменения показателей ЦАД — САДао и ДАДао, ПАДао, АІхао, РРА, ED, SEVR. Отчасти это обусловлено некоторыми механизмами, изложенными выше, и фармакокинетикой валсартана. Нельзя также не учитывать и органопротективные, в т.ч. вазопротективные эффекты комбинации препаратов, включающей валсартан. Установлено, что блокада АТ 1 типа на фоне применения БРА сопровождается торможением роста гипертрофированных гладкомышечных клеток, интимы сосудов и стимуляции их апоптоза, что тормозит процессы фиброза сосудистой стенки. Вместе с тем применение валсартана может опосредованно стимулировать АТ рецепторы 2 типа, в результате чего повышается образование NO, при восполнении дефицита которого происходит восстановление функции эндотелия [17].

Немаловажно и то, что современные ТД также обладают способностью увеличивать синтез сосудорасширяющих агентов (простагландина E2, простаглицлина), в результате чего улучшают демпфирующую функцию магистральных сосудов, в т.ч. аорты [18].

Таким образом, комбинированная терапия, включающая валсартан, при длительном использовании способствует улучшению упруго-эластических свойств аорты и может обеспечивать существенное снижение центрального САД и ДАД, ПАДао, АІхао, а также компенсаторное уменьшение ED.

Учитывая то, что основные показатели ЦАД, в частности САДао, ДАДао и ПАДао, АІхао, являются не только маркерами сосудистой жесткости, но и факторами риска развития кардио- и цереbroваскулярных событий, можно предположить, что улучшение данных показателей на фоне комбинированной терапии, включающей валсартан (Вальсакор®) и ТД, приведет к улучшению прогноза у пациентов с АГ, перенесших ТИА в долгосрочной перспективе.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют предполагать более высокую эффективность приема валсартана перед сном в составе комбинированной АГТ у пациентов с АГ и недостаточным снижением АД в ночное время. Применение различных вариантов назначения валсартана и ТД в течение сут. у пациентов с АГ, перенесших ТИА, не только

обеспечивало достижение ЦУ АД, но и способствовало значительному улучшению основных показателей СМАД, а также ЦАД. Вместе с тем двукратный или только вечерний прием валсартана обеспечивал более выраженное улучшение основных показателей СМАД и ЦАД по сравнению с применением препарата в утренние часы. В то же время двукратный прием валсартана отличался достоверно большей частотой достижения ЦУ АД, способствовал нормализации СПАД у большинства

пациентов и более выраженному улучшению основных показателей СМАД, ЦАД по сравнению с однократным приемом препарата в утренние или вечерние часы.

Литературные данные и результаты проведенного клинического исследования показывают, что хронотерапевтический подход с использованием блокаторов РААС и, в частности, валсартана, является эффективным способом коррекции СПАД у пациентов с АГ, в т.ч. перенесших ТИА.

Литература

1. Sumin AN, Kolmykova YuA, Kukhareva IN, et al. Annual prognosis in patients with acute impairment of cerebral circulation: the role of the pathological ankle-brachial index. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2016; 12 (6): 638-44. (in Russ.) Сумин А.Н., Колмыкова Ю.А., Кухарева И.Н. и др. Годовой прогноз у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: роль патологического лодыжечно-плечевого индекса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12 (6): 638-44. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-638-644.
2. Maier O, Menze BH, von der Gablentz J, et al. ISLES 2015 — A public evaluation benchmark for ischemic stroke lesion segmentation from multispectral MRI. *Med Image Anal* 2016; 35: 250-69. DOI: 10.1016/j.media.2016.07.009.
3. Kolokolov OV, Kolokolova AM, Lukina EV. Transient ischemic attack: management tactics and antiplatelet therapy for the prevention of cerebral infarction. *RMZ* 2013; 10: 532. (in Russ.) Колоколов О.В., Колоколова А.М., Лукина Е.В. Транзиторная ишемическая атака: тактика ведения больных и антитромбоцитарная терапия с целью профилактики инфаркта головного мозга. *PMЖ* 2013; 10: 532.
4. Parfenov VA. Transient ischemic attacks. *RMZ* 2001; 25: 1174-7. (in Russ.) Парфенов В.А. Транзиторные ишемические атаки. *PMЖ* 2001; 25: 1174-7.
5. Chazova IE, Zhernakova YuV, Shalnova SA, et al. The prevalence of risk factors for the development of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya* 2014; 10: 4-12. (in Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014; 10: 4-12. DOI: 10.18565/cardio.2014.10.4-12.
6. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010; 28 (2): 384-8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333d228.
7. Liu Y, Ushijima K, Ohmori M, et al. Chronopharmacology of angiotensin II-receptor blockers in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Sci* 2011; 115 (2): 196-204. DOI: 10.1254/jphs.10284FP.
8. Skibitsky VV, Kiselev AA, Fendrikova AV. The effectiveness of combination antihypertension therapy with considering the phenomenon of salt-sensitivity in patients with uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. *Problems of Women's Health* 2016; 11 (4): 15-24. (in Russ.) Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Проблемы женского здоровья* 2016; 11 (4): 15-24.
9. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes. *Curr Pharm Des* 2015; 21 (6): 773-90. DOI: 10.2174/1381612820666141024150542.
10. Hermida RS, Calvo C, Ayala DE, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens* 2005; 23: 1913-22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000182522.21569.c5lssn.
11. Hermida RS, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2005; 22: 755-76. DOI: 10.1080/07420520500180488.
12. Ushijima K, Nakashima H, Shiga T, et al. Different chronotherapeutic effects of valsartan and olmesartan in non-dipper hypertensive patients during valsartan treatment at morning. *J Pharmacol Sci* 2015; 127 (1): 62-8. DOI: 10.1016/j.jphs.2014.09.004.
13. Mazzolai L, Daven V, Centeno C, et al. Assessment of angiotensin II receptor blockade in humans using a stan dardized angiotensin II receptorbinding assay. *Am J Hypertens* 1999; 12 (12): 1201-8.
14. Leonova MV. Clinical pharmacology of AT II receptor antagonists: valsartan features. *Medical advice* 2014; 17: 66-71. (in Russ.) Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов AT II: особенности валсартана. *Медицинский совет* 2014; 17: 66-71.
15. Smolenskaya MH, Hermidab RC, Reinberg A, et al. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiology International* 2016; 33 (8): 943-1128. DOI: 10.1080/07420528.2016.1184678.
16. Nedogoda SV, Smirnova VO, Barykina IN, et al. The effect of melatonin therapy on endothelial function, blood pressure and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. *Arterial hypertension* 2017; 23 (2): 150-9. (in Russ.) Недогода С.В., Смирнова В.О., Барыкина И.Н. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. *Артериальная гипертензия* 2017; 23 (2): 150-9. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159
17. Klingbeil AU, John S, Schneider MP et al. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 123-8.
18. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopukhina MV. The vascular stiffness in patients with arterial hypertension: the potential for antihypertensive therapy. *Systemic hypertension* 2016; 13 (2): 17-23. (in Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии* 2016; 13 (2): 17-23.