



Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы и перспективы

Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.

Хронотерапия артериальной гипертонии остается предметом споров на протяжении последнего десятилетия. Ряд проведенных до 2019г исследований позволил предположить, что назначение препаратов в вечернее время обладает преимуществами по сравнению с утренним как в отношении нормализации артериального давления и его суточного ритма, так и в отношении риска неблагоприятных исходов. Часть из этих исследований не была спланирована для такого анализа, а часть имеет существенные ограничения, затрудняющие их интерпретацию. Опубликованные в последние 2 года результаты исследований HARMONY и TIME не подтвердили никаких преимуществ вечернего приема препаратов по сравнению с утренним, но показали его безопасность. При выборе стратегии антигипертензивной терапии необходимо руководствоваться антигипертензивной эффективностью, продолжительностью и стабильностью эффекта и приверженностью, в связи с чем оптимален однократный режим приема двойной или тройной фиксированной комбинации препаратов длительного действия в часы, удобные для пациента.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, ночная гипертония, хронотерапия, хронофармакология, фиксированные комбинации, вечерний прием препаратов.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5873-

1768, Троицкая Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0003-1756-7583.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trelen@yandex.ru

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХТ — хронотерапия.

Рукопись получена 14.02.2023

Рецензия получена 10.03.2023

Принята к публикации 13.03.2023



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5395. doi:10.15829/1560-4071-2023-5395. EDN PIOWOO

Chronotherapy of hypertension: current state of the problem and prospects

Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A.

Chronotherapy for hypertension has been a topic of debate over the past decade. A number of studies up to 2019 suggested that prescribing drugs in the evening has advantages compared to morning, both in terms of normalization of blood pressure and its circadian rhythm, as well as in terms of the risk of adverse outcomes. Some of these studies were not designed for such an analysis, and some have significant limitations that make their interpretation difficult. The results of the HARMONY and TIME studies published in the last 2 years did not confirm any advantage of taking drugs in the evening compared to the morning, but showed its safety. Selection of antihypertensive therapy should be guided by antihypertensive efficacy, duration and stability of the effect, as well as medical adherence. Therefore, a single intake of double or triple fixed-dose combination of long-acting agents at hours convenient for the patient is optimal.

Keywords: hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, nocturnal hypertension, chronotherapy, chronopharmacology, fixed-dose combinations, night-time dosing.

Relationships and Activities: none.

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Troitskaya E. A.* ORCID: 0000-0003-1756-7583.

*Corresponding author:

trelen@yandex.ru

Received: 14.02.2023 **Revision Received:** 10.03.2023 **Accepted:** 13.03.2023

For citation: Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A. Chronotherapy of hypertension: current state of the problem and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5395. doi:10.15829/1560-4071-2023-5395. EDN PIOWOO

Артериальная гипертония (АГ) остается одним из главных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений, являясь причиной 7,7-10,4 млн преждевременных смертей ежегодно [1, 2]. В среднем по миру лишь около трети всех пациентов с АГ получают антигипертензивную терапию (АГТ) и лишь

10% контролируют артериальное давление (АД) [3]. Даже в странах с наилучшими показателями охват населения терапией составлял в большинстве случаев ~80%, а частота контроля АД не >70% [4]. В Российской Федерации в 2019г частота АГ для лиц в возрасте 30-79 лет составила 41,2% для жен-

Ключевые моменты

- Вечерний прием препаратов при артериальной гипертензии по сравнению с утренним обладает спорной эффективностью и подтвержденной безопасностью.
- Преимущественное применение пролонгированных форм позволяет не принимать в расчет вероятные небольшие преимущества хронотерапии в отношении суточного ритма артериального давления.
- Большинство работ, демонстрирующих преимущества хронотерапии артериальной гипертензии в отношении неблагоприятных исходов, имеют методологические нарушения и опровергаются результатами исследования TIME.
- В основе эффективной антигипертензивной терапии — выбор оптимальных препаратов и поддержание приверженности к лечению, а не время приема лекарств.

Key messages

- The evening intake of drugs for arterial hypertension in comparison with the morning has a controversial efficacy and proven safety.
- The predominant use of prolonged forms makes it possible not to take into account the likely small advantages of chronotherapy in relation to the circadian rhythm of blood pressure.
- Most of the works demonstrating the advantages of chronotherapy of arterial hypertension in relation to adverse outcomes have methodological violations and are refuted by the results of the TIME study.
- The basis of effective antihypertensive therapy is the choice of optimal drugs and maintaining adherence to treatment, not the time of taking medications.

щин и 47,3% для мужчин, осведомленность о заболевании — соответственно, 80,9% и 67%, частота назначения АГТ — 57% и 42,6%, а контроль АГ лишь 21,4% и 14,1% [5]. Современные стратегии лечения АГ, почти исключительно направленные на нормализацию клинического АД [6-8], к сожалению, не полностью устраняют риск, связанный с повышенным АД. Накапливается все больше доказательств ассоциации неблагоприятного прогноза с ночной АГ, недостаточным снижением АД в ночное время (далее нон-диппинг) и величиной утреннего подъема АД [9-12]. В связи с этим многим исследователям кажется привлекательной идея повышения эффективности терапии и уменьшения количества побочных эффектов и необходимых препаратов за счет их назначения в соответствии с естественным ритмом колебаний АД и изменений концентраций его регуляторов — так называемая хронотерапия (ХТ), концепция которой начала разрабатываться еще в 80-х годах XXв и стремительно набрала популярность в последние 10 лет [13]. Относительные преимущества и недостатки такого подхода в лечении АГ активно обсуждаются, но единого мнения нет до сих пор. Опубликованные в последние несколько лет результаты крупных проспективных рандомизированных клинических исследований (РКИ) всколыхнули новую волну дискуссий. В обзоре суммируются результаты основных исследований ХТ АГ и ее влияния на суточный профиль АД и сердечно-сосудистые исходы.

Понятие о хронотерапии

Определение

ХТ — одна из основных и наиболее изученных областей хрономедицины, которая подразумевает индивидуальный режим приема препаратов в соответствии с естественными ритмами организма и особенностями поведения с целью усиления преимуществ и минимизации нежелательных эффектов лекарств в течение суток [14]. В хрономедицине АГ рассматривается как следствие нарушения суточного ритма колебаний АД, соответственно, целями ХТ являются нормализация дневного и ночного АД и "перевод" нарушенного суточного ритма в нормальный [15]. Основное значение при выборе стратегии и оценки эффективности имеют особенности суточного профиля АД (ночное АД, его чрезмерный утренний подъем или нарушение ночного снижения) и циклические детерминанты фармакокинетики и фармакодинамики антигипертензивных препаратов (АГП). Хронотерапевтический подход базируется на выборе оптимальной дозы и времени приема стандартной формы препарата или использовании специальных лекарственных форм с контролируемым началом действия ("controlled-onset") и с замедленным высвобождением ("extended-release") [16]. Для выбора оптимального времени приема препарата при суточном мониторинговании изучают циркадный профиль АД и назначают препараты с учетом пиков АД так, чтобы максимальный эффект приходился на периоды с наибольшими значениями. Еще одним методом является определение хроночувствительности к препарату, на основании его назначения в разное время суток и проведения клинико-фармакологи-

ческих исследований в течение нескольких дней. Упрощенным вариантом ХТ является назначение терапии с учетом уровня ночного АД: при наличии ночной АГ можно рекомендовать прием хотя бы одного препарата вечером [17]. В настоящее время большинство АГП разрабатываются в формах для однократного приема для достижения оптимальной приверженности. То, насколько препарат подходит для однократного дозирования, определяется не только свойствами самого вещества, но и формой выпуска, дозами и той популяцией, в которой он используется [18].

Физиологическая основа ХТ

Циркадный ритм колебаний АД хорошо изучен при внутриапериальном мониторинге или суточном мониторировании АД (СМАД): переход от сна к бодрствованию характеризуется быстрым подъемом АД, достигающим 15–25 мм рт.ст., после чего днем АД остается относительно стабильным с наибольшими значениями поздно утром (спустя 2–3 ч после пробуждения) и вечером, коротким снижением в середине дня и снижением на 10–20% во время ночного сна (более выраженным для систолического АД (САД)) [19, 20]. На этот базовый ритм накладываются реакции на внешние стимулы, вносящие существенный вклад в суточную вариабельность АД. Важно, что АД выше в рабочие часы, и у ночных работников циркадные изменения меняются на противоположные. Такой ритм является результатом взаимной работы многих внешних и внутренних факторов. Среди первых — смена дня и ночи, температура, положение тела, физическая и умственная активность, прием пищи. Среди вторых — колебания нейроэндокринных регуляторов (вазоактивные пептиды, ренин, ангиотензин, альдостерон, кортизол, мелатонин, инсулин и др.), центральная регуляция, антиосцилляторный эффект барорефлекса [19, 21, 22]. При этом ведущую роль играет симпатическая нервная система: ее деактивация — важнейшая детерминанта достаточного снижения ночного АД. Доказано, что у клеток головного мозга, сердца, сосудов и почек имеется собственная циркадная активность, подчиняющаяся специфическим для каждой системы часам, и эта активность также влияет на суточный профиль АД. Циркадные колебания также отмечены для параметров артериальной жесткости, сосудистой резистентности, эндотелиальной функции, агрегации тромбоцитов и вязкости крови [19, 23, 24].

Особенности сна и бодрствования, активности и отдыха, потребления пищи и голодания влияют на колебания pH желудочного сока, опустошение желудка, прохождение пищи по желудочно-кишечному тракту, кровоток в органах, активность печеночных ферментов, почечную функцию и как следствие — на биодоступность лекарств и продолжительность их действия через регуляцию абсорбции, распределения,

метаболизма и выведения. Эффекты лекарств реализуются через рецепторы, доступность и функционирование которых тоже может зависеть от циркадных ритмов и поведенческих особенностей [14, 25].

Ночное АД и "диппинг" как мишени для ХТ

Активное использование СМАД при АГ выявило ряд фенотипов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. Наиболее высокой прогностической ценностью в отношении смертности и сердечно-сосудистых исходов обладают значения ночного АД и степень его снижения по сравнению с дневным ("диппинг"), в то время как величина утреннего подъема АД и вариабельность АД не являются достаточно надежными инструментами оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) [6, 7, 19]. Прогностическая значимость ночного АД подтверждена для мужчин и женщин [26], лиц с и без АГ [27], пожилых с АГ [28], а также для пациентов с сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП) и нарушениями сна, у которых ночная АГ является ведущей причиной скрытой АГ и развития поражения органов-мишеней [29–31].

Нарушение нормального снижения АД в ночное время (нон-диппинг, обратный диппинг и чрезмерный диппинг) — значимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смерти (наихудший прогноз отмечен для обратного диппинга) [10, 32], а также ФР поражения органов-мишеней [19]. Основные состояния, ассоциированные с ночной АГ и нон-диппингом, перечислены в таблице 1. Основной проблемой является плохая воспроизводимость результатов, наблюдающаяся почти в половине случаев [19].

Учитывая то, что разные пациенты с одинаковыми средними значениями 24-ч АД могут иметь совершенно разные нарушения циркадного ритма и, соответственно, разный ССР, назначение одинаковых препаратов в одинаковых дозах в одно и то же время суток (чаще утром) всем пациентам с АГ с точки зрения ХТ представляется неверным. В результате появился значительный интерес к возможностям влияния на ССР через изменение времени приема препаратов [14]. В соответствии с ХТ подходом оптимальным режимом для диппера будет назначение однократной дозы препарата(ов) с высокой эффективностью и равномерностью эффекта в течение 24 ч в утренние часы, а нон-дипперу может потребоваться добавление второй дозы или другого препарата перед сном или перенос всех препаратов на вечер [33].

Хронотерапия АГ:

эффективность и влияние на прогноз

Хронофармакология АГП

Идеальным препаратом для ХТ можно считать тот, который обеспечивает желаемое относительное снижение АД во сне, необходимое для создания дип-

Таблица 1

**Клинические состояния и ФР, ассоциированные с ночной АГ
и отсутствием снижения АД в ночное время (адаптировано из [19])**

Факторы риска ночной АГ	Возраст, раса (черные и азиаты), чрезмерное потребление соли, лекарства (например, НПВП), жара, курение, никтурия, алкоголь, умственное перенапряжение, ночные дежурства, повышенная активность ночью, низкая активность днем, низкий социально-экономический уровень
Возможные механизмы при разных состояниях	Задержка соли и/или перегрузка объемом, стимуляция РААС, автономная дисфункция, повышенная активность симпатической НС, гиперкортизолемиа, нарушение выработки мелатонина, гиперпаратиреоз, нарушения тиреоидного статуса
Клинические состояния	Солечувствительная АГ, злокачественная АГ, СОАС, феохромоцитома, (пре)эклампсия, синдром Иценко-Кушинга, СД, ожирение, МС, ХБП, трансплантация почек, сердца, застойная СН, АГ у пожилых, инсульт, депрессия, синдром "беспокойных ног"

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НС — нервная система, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Эффективность основных классов АГП при вечернем приеме по сравнению с утриним* [34]

Класс препаратов	Некоторые изучавшиеся представители	Хронотерапевтический эффект при вечернем приеме по сравнению с утриним	
		АД	"Диппинг"
иАПФ	Рамиприл	Более выраженное ↓ ночного АД	Меньше нон-дипперов
	Трандолаприл	Нет различий	Нет данных
	Лизиноприл	Нет различий	Нет данных
	Эналаприл	Нет различий	Нет данных
	Квинаприл	Более выраженное ↓ ночного АД	Нет данных
	Периндоприл	Нет различий	Нет данных
БРА	Олмесартан	Более выраженное ↓ ночного АД в 1 исследовании из 3	Меньше нон-дипперов
	Телмисартан	Более выраженное ↓ ночного АД	Меньше нон-дипперов
	Валсартан	Более выраженное ↓ ночного АД (2 из 3)	Меньше нон-дипперов
	Ирбесартан	Нет различий	Нет данных
ББК	Амлодипин	Нет различий	Нет различий
	Нифедипин ГИТС	Более выраженное ↓ ночного АД (1 из 2)	Меньше нон-дипперов (1 из 2)
	Исрадипин SR	Нет различий	Нет данных
	Дилтиазем CD	Более выраженное ↓ ночного АД при утринем приеме	Нет данных
ББ	Небиволол	Нет различий	Нет различий
Диуретики	Торасемид	Нет различий	Нет различий
	Гидрохлортиазид	Нет различий	Нет различий
АБ	Доксазозин ГИТС	Более выраженное ↓ ночного АД	Нет различий

Примечание: * — все исследования включали пациентов с АГ 1-2 степени и имели схожие критерии включения и исключения.

Сокращения: АБ — альфа-блокаторы, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-блокаторы, ББК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину 2, ГИТС — гастроинтестинальная терапевтическая система, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, CD — controlled delivery (с контролируемым высвобождением), SR — sustained release (с замедленным высвобождением).

пинга, сохраняя при этом свои эффекты до следующей запланированной дозы [34].

Для большинства классов АГТ проведены сравнительные исследования влияния утриннего и вечернего приема препаратов на формирование нормального диппинга, контроль 24-ч АД, степень снижения ночного АД и/или утринний подъем АД (табл. 2). Преимущества вечернего приема по сравнению с утринним в отношении профиля АД показаны для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в 25 из 29 исследований, для блокаторов рецепторов к ангиотензину II — в 19 из 25, для блокаторов кальциевых каналов — в 30 из 41,

для бета-адреноблокаторов — в 7 из 7, для диуретиков — в 4 из 5, для альфа-блокаторов — в 3 из 3 [35]. Результаты 20 небольших исследований хронофармакологии АГП суммированы в метаанализе 2011г: показано небольшое, но статистически значимое снижение 24-ч АД при приеме препаратов вечером по сравнению с утром (разница для САД -1,71 мм рт.ст. (95% доверительный интервал (ДИ) -2,78; -0,65); для диастолического АД (ДАД) -1,38 мм рт.ст. (95% ДИ -2,13; -0,62)), однако, в отсутствие анализа неблагоприятных исходов, клиническое значение подобной разницы остается неясным [36].

Таблица 3

Хронотерапевтические эффекты некоторых свободных и фиксированных комбинаций [22]

Автор/год	Популяция, длительность приема	Комбинация, дозы	Режимы приема	Эффекты
Middeke, et al. [38]	Мужчины с АГ, n=13, 3 нед.	Каптоприл 25 мг/ГХТ 12,5 мг	Прием в 20:00 vs 08:00	Снижение ночного АД лучше при вечернем приеме, дневного — при утреннем
Meng, et al. [39]	Неконтролируемая АГ на монотерапии амлодипина или фозиноприла, n=40, 4 нед.	Амлодипин 5 мг, фозиноприл 10 мг	Амлодипин утром и фозиноприл вечером vs оба утром	Более выраженное снижение ночного АД и трансформация ритма в диппинг в группе с вечерним приемом
Zeng, et al. [40]	АГ, n=80, 12 нед.	Амлодипин 5 мг/ГХТ 25 мг (фиксированная)	Вечер vs утро	Снижение ночного АД и доли нон-дипперов при вечернем приеме
Hoshino, et al. [41]	АГ, n=31	Амлодипин 2,5-10 мг/оlmесартан 20-40 мг	Вечер vs утро	Более выраженное снижение ночного АД при вечернем приеме у нон-дипперов, но не у дипперов, более выраженное снижение альбуминурии
Hermida, et al. [42]	АГ, n=203, 12 нед.	Валсартан 160 мг/амлодипин 5 мг	4 режима: оба препарата утром vs оба вечером vs один утром/один вечером	Наибольшее снижение ночного АД и нормализация диппинга при вечернем приеме обоих препаратов
Hermida, et al. [43]	Неконтролируемое амбулаторное АД на фоне монотерапии валсартаном 160 мг утром или вечером в течение 12 нед., n=204, + еще 12 нед.	Валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг	Вечер vs утро (в зависимости от исходного приема монотерапии)	Более выраженное снижение ночного САД и ПД и частоты нон-диппинга в группе вечернего приема

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГХТ — гидрохлортиазид, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление.

Согласно всем современным рекомендациям по АГ, оптимальной стратегией достижения целевого АД и повышения приверженности к лечению является использование комбинации двух и более длительно действующих АГП с различными механизмами действия предпочтительно в одной таблетке [6-8], что привело к более активному использованию фиксированных комбинаций, содержащих блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II) в сочетании с блокаторами кальциевых каналов и/или диуретиком, и повысило интерес в т.ч. и к ХТ аспектам их использования, однако количество исследований, изучавших фиксированные комбинации с позиций хронофармакологии, невелико. Некоторые представлены в таблице 3 [19, 22, 35]. Из 17 исследований, сравнивавших эффекты утреннего и вечернего приема 14 двойных комбинаций, 16 подтвердили преимущества вечернего назначения. Помимо комбинаций, рассмотренных в таблице 3, проводились исследования сочетаний амилорида и гидрохлортиазид (ГХТ), азилсартана и индапамида, эналаприла и ГХТ, лозартана и индапамида, периндоприла и индапамида, телмисартана и амлодипина, валсартана и индапамида и верапамила и трандолаприла. Среди еще 25 исследований многокомпонентной терапии пре-

имущества вечернего приема показаны в 23 работах [35]. В исследовании с полипилюлей, содержащей аспирин, симвастатин, лизиноприл и ГХТ не выявлено разницы в значениях 24-ч САД между вечерним и утренним приемом [37].

Таким образом, все основные классы АГП так или иначе исследовались с точки зрения хронофармакологии. Неоднозначность полученных данных и положительные результаты многих ХТ исследований (см. ниже) приводят к тому, что при необходимости комбинированной двойной, а чаще — тройной терапии, врачи опасаются назначать все 3 препарата утром в составе фиксированной комбинации в соответствии с рекомендациями и переносят часть препаратов на вечер. Однако более сложные схемы приема могут влиять на приверженность пациентов, которая имеет ключевое значение для достижения целевого АД. Недавно доложенные результаты исследований HARMONY [44] и TIME [45] отвечают на вопрос о необходимости такого подхода для снижения суточного АД и ССР (см. далее).

При оценке хронотерапевтических аспектов АГТ ключевой вопрос заключается в том, обладает ли вечерний прием лекарств преимуществами перед утренним в отношении контроля АД в течение суток и влияния на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в будущем. Результаты исследо-

ваний, проведенных к настоящему моменту, не дают однозначного ответа на этот вопрос.

Влияние хронотерапевтического подхода на АД

Преимущества ХТ в отношении снижения АД продемонстрированы в нескольких непродолжительных исследованиях, отличавшихся по дизайну, наличию рандомизации, характеристикам групп наблюдения, сопутствующим заболеваниям и наличию группы сравнения [46].

В исследовании с включением 661 участника показано, что САД во время ночного сна и частота нон-диппинга были значимо ниже в группе вечернего приема препарата, в то время как для дневного АД различий не выявлено [47]. Три поперечных исследования продемонстрировали эффективность вечернего приема препаратов в отношении снижения ночного САД, ДАД, частоты нон-диппинга и улучшения контроля суточного АД [48-50]. Эффективность вечернего приема по сравнению с утренним в отношении ночного АД продемонстрирована в небольших исследованиях пациентов с коморбидностью, в частности, при СД 2 типа [51] и ХБП 3 стадии [52]. Еще в одном небольшом исследовании ХТ изучалась у нон-дипперов с резистентной АГ. В группе вечернего назначения всех препаратов, кроме диуретиков, отмечено более выраженное снижение ночного АД; у 15% нон-диппинг трансформировался в нормальный суточный ритм [53]. Преимущества вечернего дозирования в отношении суточного ритма АД также продемонстрированы в небольших российских работах с пролонгированной формой верапамила и рамиприлом [54, 55]. В крупных РКИ МАРЕС и HYGIA, проведенных группой Hermida и являющихся основными работами, к которым апеллируют сторонники ХТ, также показано улучшение контроля амбулаторного АД, преимущественно за счет снижения ночного АД, и уменьшение частоты нон-диппинга [56, 57]. Более подробный анализ этих исследований приведен ниже.

В отличие от результатов исследований, проведенных группой Hermida, как минимум два хорошо выполненных РКИ не подтвердили столь выраженный эффект вечернего приема лекарств на ночное АД. В субисследовании AASK вечерний прием рамиприла, дилтиазема или гидралазина не обладал достоверными антигипертензивными преимуществами по сравнению с дневным [58]. В недавнем рандомизированном 12-недельном исследовании HARMONY с перекрестным дизайном, включавшем 103 пациента с достаточно контролируемой АГ (АД $\leq 150/\leq 90$ мм рт.ст.), показано, что утренний и вечерний режимы были сопоставимы по влиянию на среднее суточное, дневное, ночное и клиническое АД. Стратификация по полу и возрасту также не повлияла на результаты [44]. Важно, что используемые в исследовании препараты обладали длительным пе-

риодом полувыведения и подходили для однократно-го дозирования [59].

Опубликованные метаанализы подтверждают, что вечерний прием по сравнению с утренним может ассоциироваться с умеренным снижением суточного САД и ДАД в диапазоне примерно 1-2 мм рт.ст. и улучшением суточного индекса [18, 36, 60]. При этом в метаанализе, проведенном Schillaci G, et al. [18], показано, что эти результаты определяются исследованиями, проведенными в одном и том же центре (14 суб-исследований МАРЕС [57]), и их исключение из анализа привело к нивелированию всех различий (анализ среди 17 исследований, проведенных в других центрах) [59].

Всесторонний анализ всех исследований, связанных с применением препаратов в любое время суток, показал, что для лекарств с периодом полувыведения < 8 ч, вероятно, имеется зависимость от времени приема, а для лекарств с периодом полувыведения > 15 ч — нет [61].

Это подтверждается постмаркетинговыми исследованиями, проведенными для фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида (Нолипрел А Би-форте, "Сервье", Франция) и амлодипина, индапамида и периндоприла (Трипликсам, "Сервье", Франция). Восьминедельное исследование возможностей ХТ при использовании фиксированной комбинации периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг у 30 пациентов с нон-диппингом продемонстрировало равнозначный эффект препарата на показатели АД в течение суток и выраженность относительного снижения ночного АД [62]. Аналогичные результаты получены в исследовании ХРОНОС у пациентов с ночной АГ, что позволяет рекомендовать его и для утреннего, и для вечернего назначения пациентам как с нормальным суточным профилем АД, так и с недостаточно выраженным снижением АД в ночные часы [63]. Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хорошая переносимость тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрирована в ряде зарубежных и российских исследований [64-71]. Хронофармакологических исследований Трипликсама не проводилось, однако опубликованный дополнительный анализ исследования ТРИКОЛОР (54 участника программы с валидными парными результатами СМАД), показавший равномерный антигипертензивный эффект препарата в течение суток [72], и некоторые зарубежные работы [73-75] позволяют предположить, что Трипликсам будет одинаково эффективен при приеме и в утренние, и в вечерние часы.

Таким образом, можно предположить, что в эпоху предпочтительного применения пролонгированных форм АГП вопрос об антигипертензивных преиму-

Таблица 4

ХТ и прогноз: исследования до 2019г (адаптировано из [46])

Исследование, автор, год	Дизайн, период наблюдения, популяция, N	Измерение АД	Первичная КТ	Результаты	Проблемы с дизайном	Соответствие интерпретации дизайну
Syst-Eur, Staessen, et al., 1997 [76]	РКИ, двойное слепое, 2 года, 23 центра (Европа); >60 лет, САД 160-219 мм рт.ст.; 4695	Клиническое	Инсульт	Нитрендипин вечером vs плацебо вечером: инсульт↓ 42% (p<0,01)	Обе ветви с вечерним приемом	Нет
Syst-China, Liu, et al., 1998 [77]	НерКИ, проспективное, 3 года, многоцентровое (Китай); >60 лет, АД 160-219 мм рт.ст.; 2394	Клиническое	Инсульт	Нитрендипин вечером vs плацебо вечером: инсульт↓ 38%, общая смертность↓ 39%, (p<0,01)	Обе ветви с вечерним приемом	Нет
FACET, Tatti, et al., 1998 [78]	РКИ, открытое, 2,5 года, 1 центр (Италия); АГ и СД; 380	Клиническое	Контроль липидов и СД	Фозиноприл утром vs амлодипин вечером: ССЗ ОШ 0,49 (0,26-0,95)	Сравнение вечернего и утреннего приема, но разные препараты. Недостаточно мощное для анализа исходов. Нет жестких КТ	Нет
HOPE, Yusuf, et al., 2000 [79]	РКИ, двойное слепое, 5 лет, 19 стран (весь мир); >55 лет, ССЗ или СД + ≥1 ФР ССЗ; 9297	Клиническое	Комбинированная сердечно-сосудистая КТ	Рамиприл вечером vs плацебо вечером: ССЗ ОР 0,78 (0,70-0,86); общая смертность ОР 0,84 (0,75-0,95)	Обе ветви с вечерним приемом	Нет
CONVINCE, Black, et al., 2003 [81]	РКИ, двойное слепое, 3 года, 15 стран (весь мир); >55 лет, АГ + ≥1 ФР ССЗ; 16476	Клиническое	Комбинированная сердечно-сосудистая КТ	Верапамил COER вечером vs атенолол или ГХТ утром: ССЗ ОШ 1,02 (0,88-1,18), общая смертность ОШ 1,08 (0,93-1,26)	Сравнение вечернего и утреннего приема, но разные препараты. Досрочное завершение	Частично
MAPEC, Hermida, et al., 2010 [56]	PROBE-дизайн, 5,6 лет, 1 центр (Испания); АГ нелеченная или неконтролируемая; 2156	Клиническое, 48-ч СМАД	Комбинированная сердечно-сосудистая КТ и общая смертность	≥1 препарата вечером vs все утром: ССЗ + общая смертность ОР 0,39 (0,29-0,51)	Нет предопределенного выбора препаратов для утра и вечера. Нет расчета мощности. Скрытый процесс рандомизации	Частично
Sobiczewski, et al., 2014 [80]	НерКИ, наблюдательное, проспективное, 6,6 лет, 1 центр (Польша); ИБС; 1345	Клиническое, 24-ч СМАД	Общая смертность	Прием утром vs смешанный: общая смертность ОШ 1,13 (1,01-1,45)	Не рандомизированное. Нет предопределенного выбора препаратов для утра и вечера. Сравнение утреннего приема со всеми другими	Нет
Hygia Chronotherapy, Hermida, et al., 2019 [57]	РКИ, PROBE, 6,3 года, много центров (Испания); АГ; 19084	Клиническое, 48-ч СМАД	Комбинированная сердечно-сосудистая КТ	≥1 препарата вечером vs все утром: ССЗ ОШ 0,55 (0,50-0,61), общая смертность ОШ 0,55 (0,48-0,63)	Нет предопределенного выбора препаратов для утра и вечера	Частично

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГХТ — гидрохлоротиазид, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — конечная точка, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, PROBE — проспективное рандомизированное клиническое исследование с заслепленными конечными точками.

ществах ХТ в общей гипертонической популяции более не является актуальным.

Влияние хронотерапевтического подхода на ССР

Большинство работ, опубликованных до 2020г, либо исходно не были спланированы для изучения влияния стратегии ХТ на исходы (исследования Syst-Eur [76], Syst-China [77], FACET [78], HOPE [79],

исследование Sobiczewski W, et al. [80]), либо имеют много методологических проблем (проводились в малых группах или были не контролируемые, или опирались на анализ в подгруппах, или оценивали исходы в узких популяциях, или не анализировали сердечно-сосудистые исходы), либо завершены досрочно (CONVINCE [81]) (табл. 4) [46]. Для всех

приведенных в таблице исследований отмечен высокий риск предвзятости, во всех работах с соответствующим дизайном не было приема одинаковых препаратов утром и вечером. Таким образом, до недавнего времени существовало только 2 завершенных РКИ, сравнивавших риск сердечно-сосудистых исходов при утреннем и вечернем приеме препаратов у пациентов с АГ, выполненных одним коллективом авторов: исследование МАРЕС [57] и Hygia Chronotherapy [56]. В обеих работах показано более значимое снижение риска всех больших сердечно-сосудистых событий при вечернем приеме препаратов, по результатам исследования МАРЕС были составлены альтернативные рекомендации по СМАД [82], однако размер эффекта в этих исследованиях многие считали неправдоподобно большим [46, 59].

МАРЕС — проспективное открытое РКИ с заслепленными исходами, проведенное в одном центре Испании среди лиц с АГ. У всех участников выполнялось СМАД в течение 48 ч через 3 мес. после начала измененной терапии или хотя бы ежегодно. Пациенты были рандомизированы к приему всех используемых препаратов утром или хотя бы одного из них вечером. В качестве комбинированной первичной конечной точки (КТ) регистрировались общая смертность, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность, острая окклюзия артерий, разрыв аневризмы аорты, окклюзия артерии сетчатки, геморрагический и ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака. У пациентов, принимавших хотя бы 1 препарат вечером, по сравнению с группой контроля отмечено более низкое среднее ночное АД и значимое снижение риска первичной КТ (отношение рисков (ОР) 0,39 (95% ДИ 0,29-0,51, $p < 0,001$) и риска больших сердечно-сосудистых событий (ОР 0,33 (95% ДИ 0,19-0,55, $p < 0,001$) [57]. После публикации результатов МАРЕС появились дополнительные групповые анализы среди пациентов с СД, ХБП, резистентной АГ и в общей популяции гипертоников, все основанные на тех же данных и демонстрирующие схожее снижение риска [46].

Сильными сторонами исследования МАРЕС являются большая выборка, длительный срок наблюдения, строгие критерии СМАД, использование "жестких" КТ [17]. Однако интерпретируя результаты, необходимо принимать во внимание большое количество ограничений и неоднозначных моментов. Во-первых, настораживает крайне малый процент потерь участников (2%) за весь период наблюдения, учитывая ежегодное проведение 48-ч мониторингирования АД. Во-вторых, проведенный анализ был скорректирован по полу, возрасту и наличию диабета, но не по суточному АД, поэтому непонятно, являлись ли преимущества вечернего назначения следствием более высокой частоты диппинга или просто лучшего контроля АД.

Другими ограничениями являются отсутствие информации по процессу рандомизации, недостаточная мощность для проспективного анализа, нестандартные события, включенные в сердечно-сосудистые исходы, отсутствие анализа по отдельным КТ, отсутствие данных по нежелательным явлениям, связанным со снижением ночного АД. Столь выраженное снижение риска нежелательных исходов на фоне относительно простого маневра вызвало вопросы у многих клиницистов [46]. Кроме того, 48-ч СМАД — неудобный инструмент принятия решений о назначении и коррекции АГТ в рутинной практике, что признают и сами авторы. Все перечисленные особенности делают весьма вероятной системную ошибку и ограничивают внешнюю валидность исследования [17].

Исследование Hygia Chronotherapy выполнено той же командой и имело аналогичный дизайн. В проект включено 19084 пациента, рандомизированных к приему всей АГТ утром или хотя бы одного препарата вечером. 48-ч СМАД проводилось при включении и при каждом последующем посещении клиники или хотя бы раз в год. Количество событий, включенных в состав первичной КТ, было еще выше, чем в МАРЕС: помимо перечисленных выше исходов, в качестве КТ рассматривались дебют АГ, СД и ХБП. После поправки на основные ФР было показано, что вечерний прием препаратов по сравнению с утренним характеризовался лучшим контролем амбулаторного АД и значимо более низким риском первичной КТ (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,50-0,61, $p < 0,001$) [56]. Кроме того, интригующим выглядит значимое снижение риска не сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,58 (95% ДИ 0,49-0,68) при простой перестановке времени приема некоторых АГП [59]. Данный результат до сих пор не был объяснен.

На первый взгляд результаты Hygia Chronotherapy выглядели весьма многообещающими, но многие исследователи высказали опасения по поводу корректности полученных данных с учетом имеющихся ограничений исследования и особенностей отчетных документов и статей. Подробный разбор, в частности, выполнен Stergiou G, et al. [46] и Turgeon RD, et al. [59]. В качестве основных несоответствий и ограничений рассматриваются следующие: (1) неясно, являлось ли исследование действительно рандомизированным (несоответствие между формулировками протокола и публикации результатов); (2) несоответствие между разными публикациями по упоминанию КТ; (3) увеличение числа участников по сравнению с первоначально запланированным с 5000 до >18000 за период наблюдения без уточнения причин (для ответа на исследовательский вопрос достаточно было первоначально заявленного количества); (4) истинное количество пациентов, досрочно завершивших участие в исследовании или с невалидными результатами СМАД, или с низкой приверженностью (имеющиеся

Таблица 5

Позиции по СМАД и ХТ в основных международных рекомендациях

Документ, год	Рекомендация по СМАД	Хронотерапия
ESC/ESH 2018 [6]	Расширение показаний для СМАД: • Метод для диагностики АГ и принятия решений по лечению; • Метод диагностики в отдельных клинических ситуациях (ГБХ, скрытая АГ и др.)	Не рассматривается
ISH 2020 [90]	Расширение показаний для СМАД: • Метод для диагностики АГ и принятия решений по лечению; • Метод диагностики в отдельных клинических ситуациях (ГБХ, скрытая АГ и др.)	Не рассматривается
ACC/AHA 2018 [8]	Расширение показаний для СМАД: • Подтверждение диагноза АГ; • Использование по показаниям в отдельных клинических ситуациях	Не рассматривается
JNC 8 2013 [91]	Не рассматривается	Не рассматривается
ADA 2022 [89]	Использование по показаниям в отдельных клинических ситуациях	Предпочтительный прием в вечернее время по сравнению с утрением не рекомендован
KDIGO 2021 [92]	Дополнение клинического измерения при диагностике и выборе тактики ведения	Не рассматривается
СНЕР 2020 [93]	• Обязательное использование для исключения ГБХ, скрытой АГ; • Метод для принятия решений по лечению; • Выраженность изменений ночного АД необходимо учитывать при коррекции терапии	Не рассматривается
РКО 2020 [7]	Расширение показаний для СМАД: • Метод для диагностики АГ и принятия решений по лечению; • Метод диагностики в отдельных клинических ситуациях (ГБХ, скрытая АГ и др.)	Не рассматривается
Проект РКО 2022 ¹	Аналогично рекомендациям 2020г	Перенос приема стандартной АГТ на вечер по сравнению с утрением приемом не улучшает исходы АГ, не опасен, приверженность выше в утренние часы. Можно рекомендовать прием утром или вечером. Выбор за врачом и пациентом

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, ГБХ — гипертония белого халата, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

¹ Проект клинических рекомендаций "Артериальная гипертония у взрослых 2022". https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf.

данные при сопоставлении с аналогичными исследованиями представляются заниженными, особенно с учетом 48-ч мониторирования); (5) неполное представление данных (отсутствуют цифры количества событий); (6) действительно ли исследование проводилось до первого события из первичной КТ; (7) мало информации о нежелательных явлениях, связанных с ночным снижением АД, и низкий процент нежелательных явлений в целом; (8) нет уверенности в том, что члены комитета по мониторингу исходов независимы от главных исследователей [46, 59].

Таким образом, многообещающие результаты исследований МАРЕС и Nygia Chronotherapy при подробном анализе имеют много ограничений и не могут служить основанием для изменения подхода к ведению пациентов с АГ.

Доложенные в 2022г с нетерпением ожидавшие результаты исследования TIME на данный момент поставили точку в вопросе, применять ли хронотерапевтический подход к пациентам с АГ. TIME —

крупное проспективное тщательно спланированное децентрализованное РКИ с параллельными группами, включавшее 21104 пациента. Медиана периода наблюдения составила 5,2 года. Первичной КТ являлась сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу нефатального ИМ или инсульта. Не было выявлено преимуществ вечернего приема лекарств по сравнению с утрением в отношении первичной КТ (отношение шансов (ОШ) 0,95, 95% ДИ 0,83-1,1, $p=0,53$), также не выявлено различий ни по одной из вторичных КТ и по подгруппам. Важно, что вечерний прием не приводил к повышению частоты ночной гипотонии и связанных с ней осложнений [45]. В исследовании использованы новые технологии онлайн набора участников, подписания согласия, наблюдения и сбора данных. Анализ набора пациентов показал его успешность, результаты по последующему наблюдению, частоте выбытия удержания в протоколе были приемлемы [83]. Таким образом прием АГП вечером ничем не лучше утренне-

го в отношении предотвращения ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти, но столь же безопасен. Это позволяет рекомендовать клиницистам концентрироваться не на времени назначения лекарств, а на выборе оптимальных препаратов и поддержании приверженности пациентов к лечению в т.ч. путем определения удобного для пациентов времени приема. При этом нужно помнить, что в большинстве исследований, составляющих доказательную базу стратегии по современному лечению АГ, АГП принимались утром [84].

ХТ в особых группах

Интерес представляет изучение возможностей ХТ в группах с сопутствующими заболеваниями, затрудняющими достижение целевого АД. Проведены исследования в популяциях с СД, ХБП, резистентной АГ [34]. часть из них выполнены на основе базы данных МАРЕС [47, 48, 85] и демонстрируют преимущества вечернего дозирования и в отношении АД, и в отношении КТ. Несколько работ в небольших группах с ХБП [52, 86], резистентной АГ [53], синдромом обструктивного апноэ сна [87] показывают значимое улучшение суточного профиля АД. Вечерний прием АГТ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна имел благоприятный эффект на АД, независимо от наличия СРАР терапии. Вероятно, назрела необходимость проведения в данных подгруппах крупных тщательно спланированных РКИ с жесткими КТ, с целью поиска новой потенциальной ниши для данного подхода.

Хронотерапия в рекомендациях

Большинство рекомендаций по АГ признают значимость ночной АГ. В Европейских рекомендациях также постулируется повышение ССР у пациентов с нон-диппингом, но рекомендаций в отношении вечернего приема препаратов нет [6]. В целом в большинстве международных рекомендаций, касающихся лечения АГ, ХТ пока уделено мало внимания (табл. 5). Ранее рекомендации ADA 2014г предписывали назначение хотя бы одного из АГП на ночь пациентам с АГ и СД [88], но согласно рекомендациям 2022г не следует отдавать предпочтение вечернему приему, т.к. показанные преимущества не были воспроизведены в последующих исследованиях [89]. В готовящихся к публикации обновленных рекомендациях Российского кардиологического общества постулируется, что перенос приема стандартной АГТ на вечер по сравнению с утренним приемом не улучшает исходы АГ, но при этом не опасен, хотя приверженность к лечению выше в утренние часы. Поэтому можно рекомендовать принимать АГП утром или вечером, на усмотрение пациента и с учетом мнения врача²...

Заключение

Данные, свидетельствующие о связи нарушенного суточного ритма АД с повышением ССР, неоспоримы и продолжают накапливаться, однако ХТ в качестве антигипертензивной стратегии остается предметом дискуссий как в отношении антигипертензивного эффекта, так и в отношении влияния на исходы. Длительное время доказательная база ХТ АГ базировалась либо на исследованиях, исходно не предполагавших такого анализа, либо на большом количестве работ одного испанского центра, включая крупные исследования МАРЕС и Hygia Chronotherapy, большинство из которых имеет ряд методологических проблем и несоответствий в публикациях, в связи с чем их результаты о значительных преимуществах хронотерапевтического подхода нужно трактовать с осторожностью. Результаты исследований HARMONY и TIME, специально спланированных для тестирования гипотезы о преимуществах вечернего приема АГП по сравнению с утренним, не подтвердили таковых ни в отношении суточного профиля АД, ни в отношении влияния на ССР и временно поставили точку в спорах. В настоящий момент убедительных данных о преимуществах хронотерапевтического подхода к лечению АГ нет. В то же время свидетельств неблагоприятного влияния вечернего приема лекарств на АД также не выявлено, в связи с чем назначать терапию можно и утром, и вечером. Время приема препарата может быть выбрано исходя из предпочтений пациента. Акцент следует делать на эффективность АГП и наилучшую приверженность к лечению, в связи с чем оптимальным является однократное применение комбинированных препаратов, компоненты которых обладают стабильным эффектом в течение 24 ч. Фиксированные комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрел А Би-форте, "Сервье", Франция) и амлодипина, индапамида и периндоприла (Трипликсам, "Сервье", Франция), компоненты которых являются препаратами длительного действия, подтвердили свою эффективность и стабильность антигипертензивного эффекта в большом количестве постмаркетинговых исследований в разных группах пациентов. В готовящейся к публикации обновленной версии Рекомендаций по лечению АГ Российского кардиологического общества 2023г впервые четко прописано положение по ХТ в лечении АГ. Изменение существующего подхода возможно только после получения новых данных в крупных тщательно спланированных РКИ с жесткими КТ на больших популяциях (в т.ч. в популяциях с коморбидностью, связанной с повышением ночного АД). Возможно, важную роль в планировании таких исследований должны играть клинические фармакологи.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

² Проект клинических рекомендаций "Артериальная гипертензия у взрослых 2022". https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf.

Литература/References

- Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634-47. doi:10.1016/S2213-8587(14)70102-0.
- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
- Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet.* 2019;394(10199):652-62. doi:10.1016/S0140-6736(19)30955-9.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet.* 2019;394(10199):639-51. doi:10.1016/S0140-6736(19)31145-6.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- Hassler C, Burnier M. Circadian variations in blood pressure: implications for chronotherapeutics. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(1):7-15. doi:10.2165/00129784-200505010-00002.
- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(7):713-21. doi:10.1111/jch.13023.
- ABC-H Investigators; Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(12):2332-40. doi:10.1097/HJH.0000000000000355.
- Hermida RC, Crespo JJ, Otero A, et al.; Hygia Project Investigators. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4159-71. doi:10.1093/eurheartj/ehy475.
- Thoonkuzhy C, Rahman M. New Insights on Chronotherapy in Hypertension: Is Timing Everything? *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(4):32. doi:10.1007/s11906-020-1032-x.
- Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(11):97. doi:10.1007/s11906-018-0897-4. Erratum in: *Curr Hypertens Rep.* 2018 Dec 4;21(1):1.
- Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, et al. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit.* 2010;15:173-80. doi:10.1097/MBP.0b013e32833c7308.
- Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13(5):501-5. doi:10.1097/00041552-200409000-00004.
- Gorbunov VM, Fedorova EY, Platonova EV. Chronotherapy of Hypertension: Current State of the Scientific Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):706-15. (In Russ.) Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(5):706-15. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-706-715.
- Schillaci G, Battista F, Settimi L, et al. Antihypertensive drug treatment and circadian blood pressure rhythm: a review of the role of chronotherapy in hypertension. *Curr Pharm Des.* 2015;21(6):756-72. doi:10.2174/1381612820666141024130013.
- Burnier M, Kreutz R, Narkiewicz K, et al. Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? *J Hypertens.* 2020;38(8):1396-406. doi:10.1097/HJH.0000000000002532.
- Pucci G, Battista F, Anastasio F, Schillaci G. Morning pressor surge, blood pressure variability, and arterial stiffness in essential hypertension. *J Hypertens.* 2017;35(2):272-8. doi:10.1097/HJH.0000000000001153.
- Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):17-30. doi:10.3109/07420528.2012.715872.
- Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res.* 2016;39(5):277-92. doi:10.1038/hr.2015.142.
- Costello HM, Johnston JG, Juffe A, et al. Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation. *Physiol Rev.* 2022;102(4):1669-701. doi:10.1152/physrev.00045.2021.
- Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2018;128(6):2157-67. doi:10.1172/JCI80590.
- Smolensky MH, Siegel RA, Haus E, et al. Biological rhythms, drug delivery, and chronotherapeutics. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (pp. 359-443). Springer US 2012. doi:10.1007/978-1-4614-0881-9_13.
- Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact of sex-ambulatory blood pressure interactions in 10 cohorts of 17312 patients diagnosed with hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2015;33(2):212-20. doi:10.1097/HJH.0000000000000435.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension.* 2011;57(1):3-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900.
- Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Prognostic Value of a Riser Pattern of Nighttime Blood Pressure in Very Elderly Adults of >80 Years: A General Practice-Based Prospective SEARCH Study. *Am J Hypertens.* 2020;33(6):520-7. doi:10.1093/ajh/hpz197.
- Ayala DE, Moyá A, Crespo JJ, et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):99-115. doi:10.3109/07420528.2012.701489.
- Katafuchi E, Nakayama M, Tanaka S, et al. Comparison of prognostic values of daytime and night-time systolic blood pressures on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *Circ J.* 2017;81(10):1454-62. doi:10.1253/circj.CJ-17-0063.
- Pio-Abreu A, Moreno H Jr, Drager LF. Obstructive sleep apnea and ambulatory blood pressure monitoring: current evidence and research gaps. *J Hum Hypertens.* 2021;35(4):315-24. doi:10.1038/s41371-020-00470-8.
- Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension.* 2016;67(4):693-700. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981.
- Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(9-10):904-22. doi:10.1016/j.addr.2006.08.003.
- Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, et al. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother.* 2015;49(3):323-34. doi:10.1177/1060028014563535.
- Hermida RC, Mojón A, Smolensky MH, Fernández JR. Lowering nighttime blood pressure with bedtime dosing of antihypertensive medications: controversies in hypertension-pro side of the argument. *Hypertension.* 2021;78(3):879-93. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16500.
- Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(10):CD004184. doi:10.1002/14651858.CD004184.pub2.
- Lafeber M, Grobbee DE, Schrover IM, et al. Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients; a randomized crossover trial. *Int J Cardiol.* 2015;181:193-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.176.
- Middeke M, Kluglich M, Holzgreve H. Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing. *Chronobiol Int.* 1991;8:506-10. doi:10.3109/07420529109059186.
- Meng Y, Zhang Z, Liang X, et al. Effects of combination therapy with amlodipine and fosinopril administered at different times on blood pressure and circadian blood pressure pattern in patients with essential hypertension. *Acta Cardiol.* 2010;65:309-14. doi:10.2143/AC.65.3.2050347.
- Zeng J, Jia M, Ran H, et al. Fixed-combination of amlodipine and diuretic chronotherapy in the treatment of essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing — a multicenter, open-label randomized study. *Hypertens Res.* 2011;34:767-72. doi:10.1038/hr.2011.36.
- Hoshino A, Nakamura T, Matsubara H. The bedtime administration ameliorates blood pressure variability and reduces urinary albumin excretion in amlodipine-olmesartan combination therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32:416-22. doi:10.3109/10641961003667948.
- Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, et al. Chronotherapy with valsartan/amlodipine combination in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Chronobiol Int.* 2010;27:1287-303. doi:10.3109/07420528.2010.489167.

43. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Chronotherapy with valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with bedtime dosing. *Chronobiol Int*. 2011;28:601-10. doi:10.3109/07420528.2011.589935.
44. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2018;72(4):870-3. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11101.
45. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al.; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1417-25. doi:10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
46. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2022;40(10):1847-58. doi:10.1097/HJH.0000000000003240.
47. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(12):2313-21. doi:10.1681/ASN.2011040361.
48. Hermida RC, Rios MT, Crespo JJ, et al. Treatment-time regimen of hypertension medications significantly affects ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with resistant hypertension. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):192-206. doi:10.3109/07420528.2012.701460.
49. Hermida RC, Ayala DE, Crespo JJ, et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):176-91. doi:10.3109/07420528.2012.701131.
50. Santiago LM, Pereira C, Botas P, et al. Hypertensive patients in a general practice setting: comparative analysis between controlled and uncontrolled hypertension. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7-8):419-24. doi:10.1016/j.repc.2013.12.003.
51. Rossen NB, Knudsen ST, Fleischer J, et al. Targeting nocturnal hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014;64(5):1080-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03958.
52. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(6):908-17. doi:10.1053/j.ajkd.2007.07.020.
53. Almirall J, Comas L, Martínez-Ocaña JC, et al. Effects of chronotherapy on blood pressure control in non-dipper patients with refractory hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1855-9. doi:10.1093/ndt/gfr557.
54. Belolipetskaya VG, Guranda DF, Fedorova EYu, et al. Chronopharmacology of verapamil in Stage I-II arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(8):13-8. (In Russ.) Белолипецкая В.Г., Гуранда Д.Ф., Федорова Е.Ю. и др. Хронофармакокинетика верапамила у больных АГ I-II степени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(8):13-8.
55. Gorbunov VM, Fedorova EJ, Deev AD, et al. Effect of morning and evening ramipril prescription on ambulatory blood pressure patterns in patients with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(1):28-32. (In Russ.) Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Деев А.Д. и др. Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных с артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5(1):28-32. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-1-28-32.
56. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27:1629-51. doi:10.3109/07420528.2010.510230.
57. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al.; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020;41:4565-76. doi:10.1093/eurheartj/ehz754.
58. Rahman M, Greene T, Phillips RA, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2013;61:82-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200477.
59. Turgeon RD, Althouse AD, Cohen JB, et al. Lowering nighttime blood pressure with bedtime dosing of antihypertensive medications: controversies in hypertension — con side of the argument. *Hypertension*. 2021;78(3):871-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16501.
60. Xie Z, Zhang J, Wang C, Yan X. Chronotherapy for morning blood pressure surge in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):274. doi:10.1186/s12872-021-02081-8.
61. Ruben MD, Smith DF, Fitzgerald GA, Hogenesch JB. Dosing time matters. *Science*. 2019;365:547-9. doi:10.1126/science.aax7621.
62. Aksenova AV, Elfimova EM, Litvin AY, Chazova IE. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):37-45. (In Russ.) Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Холипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. Системные гипертензии. 2016;13(2):37-45.
63. Seleznev SV, Yakushin SS. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study "Chronos". *Arterial'naya Gipertenziya* ("Arterial Hypertension"). 2018;24(2):237-45. (In Russ.) Селезнев С.В., Якушин С.С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы "Хронос". Артериальная гипертензия. 2018;24(2):237-45. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245.
64. Ábrahám G, Dézsi CA. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA study. *Adv Ther*. 2017;34(7):1753-63. doi:10.1007/s12325-017-0572-1.
65. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
66. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
67. Lutai MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group TRIUMF. The effectiveness of combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: the results of the TRIUMF multicenter study. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2016;4:17-28. (In Ukrainian) Лутай М.І. від імені учасників дослідження ТРІУМФ. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багаточентрового дослідження ТРІУМФ. Український кардіологічний журнал. 2016;4:17-28.
68. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA; on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
69. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO 14. (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачев В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
70. Mareev VYu, Minina YuV, Begrambekova YuL, Levin AM. Therapeutic approaches to the Rational Use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment. (Description and main results of the TRIO program). *Kardiologiya*. 2020;60(5):62-73. (In Russ.) Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Левин А.М. Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующихся АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). Кардиология. 2020;60(5):62-73. doi:10.18087/cardio.2020.5.n1149.
71. Zbyshchskaya EV, Gumerova VE, Erinchek VP, Logunova NA. Effectiveness of triple fixed-dose combination in patients with inadequate blood pressure control. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4821. (In Russ.) Збышевская Е.В., Гумерова В.Е., Эринчек В.П., Логунова Н.А. Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4821. doi:10.15829/1560-4071-2022-4821.
72. Gorbunov VM, Karpov YuA, Platonova EV, Koshelyaevskaya YaN, on behalf of the research group of the TRICOLOR program. Twenty-four-hour and office blood pressure measurement in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients in actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4498. (In Russ.) Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Платонова Е.В., Кошеляевская Я.Н. от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498.
73. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Sacco AP, et al. Fixed-Dose Triple Combination of antihypertensive drugs improves blood pressure control: from clinical trials to clinical practice. *Adv Ther*. 2017;34(4):975-85. doi:10.1007/s12325-017-0511-1.

74. Sarzani R, Laureti G, Gezzi A, et al. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221102754. doi:10.1177/20406223221102754.
75. Syed YY. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22:219-30. doi:10.1007/s40256-022-00521-0.
76. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350(9080):757-64. doi:10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
77. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 1):1823-9. doi:10.1097/00004872-199816120-00016.
78. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(4):597-603. doi:10.2337/diacare.21.4.597.
79. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
80. Sobiczewski W, Wirtwein M, Gruchala M, Kocić I. Mortality in hypertensive patients with coronary heart disease depends on chronopharmacotherapy and dipping status. *Pharmacol Rep.* 2014;66(3):448-52. doi:10.1016/j.pharep.2013.12.009.
81. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al.; CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003;289(16):2073-82. doi:10.1001/jama.289.16.2073.
82. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendation for diagnosis of adult hypertension assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int.* 2013;30(3):355-410. doi:10.3109/07420528.2013.750490.
83. Rorie DA, Flynn RW, Mackenzie IS, et al. The treatment in morning versus evening (TIME) study: analysis of recruitment, follow-up and retention rates post-recruitment. *Trials.* 2017;18(1):557. doi:10.1186/s13063-017-2318-4.
84. Kjeldsen SE, Egan BM, Narkiewicz K, et al. TIME to face the reality about evening dosing of antihypertensive drugs in hypertension. *Blood Press.* 2023;32(1):1-3. doi:10.1080/08037051.2022.2142512.
85. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1270-6. doi:10.2337/dc11-0297.
86. Wang C, Zhang J, Liu X, et al. Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(1):48-54. doi:10.1111/jch.12021.
87. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens.* 2015;33(2):393-400. doi:10.1097/HJH.0000000000000371.
88. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-80. doi:10.2337/dc14-S014.
89. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S144-S174. doi:10.2337/dc22-S010.
90. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
91. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint. *JAMA.* 2014;311(5):507-20. doi:10.1001/jama.2013.284427.
92. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003.
93. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):596-624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.08.