

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЦЕНТРАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В АОРТЕ И РИГИДНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

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

Цель. Изучить и сравнить эффективность влияния комбинаций антигипертензивных препаратов с использованием различных режимов их дозирования в течение суток на показатели суточного профиля артериального давления (АД), центрального аортального давления (ЦАД) и жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Материал и методы. В исследование включены 177 пациентов с АГ, перенесших в ближайшие 4 нед. ИИ. Все пациенты рандомизированы в 3 группы в зависимости от режима назначения комбинаций антигипертензивных препаратов в течение суток. Исходно и через 12 мес. хронофармакотерапии всем больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой основных параметров СМАД, а также ЦАД и ригидности сосудистой стенки.

Результаты. Через 8 нед. антигипертензивной терапии достижение целевого уровня (ЦУ) АД достоверно чаще отмечалось при двукратном приеме валсартана (3 группа) по сравнению с его однократным назначением только в утренние (1 группа) или вечерние часы (2 группа) ($p < 0,05$). Во всех группах регистрировались статистически значимые положительные изменения показателей СМАД, ЦАД и ригидности сосудистой стенки. В то же время во 2-й группе имело место достоверно ($p < 0,05$) более значимое снижение основных показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки, чем в 1-й группе пациентов. Двукратное применение сартана обеспечивало достоверно более выраженное ($p < 0,05$) улучшение основных показателей СМАД, ЦАД и артериальной ригидности по сравнению с любым вариантом однократного его приема. Через 12 мес. хронофармакотерапии во всех группах отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества пациентов с суточным профилем АД "dipper". Различия между группами по числу пациентов с профилем "dipper" и "non-dipper" через 12 мес. лечения оказались достоверными между 3-й и 1-й ($p = 0,0004$), 3-й и 2-й ($p = 0,04$) группами в пользу третьей группы.

Заключение. Таким образом, двукратный или только вечерний прием валсартана в комбинации с тиазидоподобным диуретиком утром способствовал более выраженному улучшению основных параметров СМАД, ЦАД и ригидности сосудистой стенки по сравнению с применением препарата только в утренние часы. Двукратный прием валсартана отличался достоверно ($p < 0,05$) более частым достижением ЦУ АД, способствовал нормализации суточного профиля АД у большинства пациентов и более выраженному улучшению основных показателей СМАД, ЦАД и сосудистой жесткости по сравнению с однократным приемом препарата в утренние или вечерние часы.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 56–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-56-66>

Ключевые слова: артериальная гипертония, хронофармакотерапия, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, ригидность сосудистой стенки, ишемический инсульт.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Опольская С. В.* — ассистент кафедры госпитальной терапии, аспирант 3-го года заочной формы обучения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 opolsckaya2016@yandex.ru.

АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ВУП — величина утреннего подъёма, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте, ИВ — индекс времени, ИИ — ишемический инсульт, 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 подъёма, ЦАД — центральное аортальное давление, ЦУ — целевой уровень, ЧСС — частота сердечных сокращений, АIхaо — индекс аугментации в аорте, ED — длительность периода изгнания, PPA — амплификация пульсового давления, SEVR — индекс эффективности субэндокардиального кровотока, AIx пр. — индекс аугментации нормированный по ЧСС = 75 уд./мин, ASI — индекс ригидности артерий, (dP/dt)max — максимальная скорость нарастания АД, PWWaо пр. — скорость распространения пульсовой волны в аорте, PWWaо пр. — скорость распространения пульсовой волны в аорте, приведенная к ЧСС = 75 уд./мин, RWTT — время распространения отраженной волны, приведенное к ЧСС = 75 уд./мин.

Рукопись получена 29.03.2018
 Рецензия получена 30.03.2018
 Принята к публикации 6.04.2018

COMPARISON OF INFLUENCE OF VARIOUS REGIMENS OF DRUG INTAKE ON 24 HOUR BLOOD PRESSURE, CENTRAL AORTIC PRESSURE AND VASCULAR WALL STIFFNESS IN SYSTEMIC HYPERTENSION PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

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

Aim. To assess and compare the efficacy of combination antihypertension drugs influence with various dosage regimens during 24 hour, on the parameters of daily blood pressure (BP) profile, central aortic pressure (CAP) and vessel wall stiffness in arterial hypertension (AH) patients with ischemic stroke (IS).

Material and methods. To the study, 177 AH patients included, with IS within last 4 weeks. All patients were randomized to 3 groups depending on the regimen of antihypertensive drugs combination intake during 24 hours. At baseline and in 12 months of therapy all patients underwent 24 hour BP monitoring (ABPM), CAP measurement and vessel wall stiffness evaluation.

Results. In 8 weeks of antihypertension therapy, target pressure level achievement was significantly more common in b.i.d. valsartan (group 3) comparing to once daily in the morning (group 1) or evening (group 2) ($p < 0,05$). In all groups there were statistically significant positive changes in ABPM, CAP and stiffness. Also, in the group 2 there was significantly ($p < 0,05$) more prominent decrease of the main ABPM, CAP and stiffness parameters than in the group 1. Valsartan b.i.d. led to significantly more prominent ($p < 0,05$) improvement of the main ABPM, CAP and stiffness parameters improvement comparing to both variants of its once daily regimens. In 12 months of chronopharmacotherapy, in all groups, there was

significant ($p < 0,05$) increase of "dipper" 24 hour BP profile patients. Differences of the groups of "dippers" and "non-dippers" by the 12th month of treatment were significant for 3rd and 1st ($p = 0,0004$), 3rd and 2nd ($p = 0,04$) groups with the benefit for group 3.

Conclusion. Two times a day or only evening intake of valsartan with thiazide-like diuretic in the morning facilitated more significant improvement of the main parameters of ABPM, CAP and vascular wall rigidity comparing to just morning intake. B.i.d. valsartan regimen led to significantly ($p < 0,05$) more commonly reached target BP level, improved normalization of 24 hour BP in most of patients, led to more significant improvement of the main ABPM, CAP and

vascular stiffness parameters comparing to once daily morning or evening regimen.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 56–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-56-66>

Key words: arterial hypertension, chronopharmacotherapy, 24 hour blood pressure monitoring, central aortic pressure, vascular wall stiffness, ischemic stroke.

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

Развитие цереброваскулярной патологии, в том числе, ишемического инсульта (ИИ), во многих случаях ассоциируется с артериальной гипертонией (АГ) и, в частности, с недостаточным контролем артериального давления (АД), значительной его вариабельностью в течение суток, а также поражением органов-мишеней (гипертонической энцефалопатией, гипертрофией миокарда левого желудочка, гипертоническим нефроангиосклерозом и др.) [1, 2]. Кроме того, важным фактором риска развития цереброваскулярных осложнений является центральное аортальное давление (ЦАД), а именно такие его параметры, как систолическое, диастолическое, пульсовое давление в аорте, а также индекс аугментации [3]. Установлено, что повышение систолического аортального давления напрямую ассоциировано с гипертрофией сосудистой стенки и развитием атеросклероза сонных артерий. Кроме того, ЦАД, пульсовое давление в аорте и индекс аугментации коррелируют со степенью ремоделирования крупных артерий и обладают большой прогностической значимостью еще на субклиническом уровне развития атеросклероза [2]. В связи с этим, в настоящее время оптимизация параметров ЦАД наряду с контролем периферического АД считается одним из ключевых критериев эффективной антигипертензивной терапии [4, 5]. Вместе с тем, в последние годы пристальное внимание уделяется еще одной характеристике сосудистой стенки — ригидности артерий. В ряде ангионеврологических исследований установлена прямая связь между повышением сосудистой жесткости (скорости и времени распространения пульсовой волны, индекса аугментации) и увеличением риска развития инфаркта мозга [6].

В то же время, возможности и особенности влияния антигипертензивной терапии на показатели ЦАД, а также артериальной ригидности у лиц с АГ, перенесших ИИ, не изучены. Кроме того, в настоящее время большое внимание уделяется вопросам хронофармакотерапии, которая позволяет не только индивидуализировать лечение АГ, но и обеспечить улучшение прогноза [7-9]. Традиционно под хронофармакотерапией подразумевалась оценка изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекар-

ственных средств в течение суток. Вместе с тем в последние годы хронофармакотерапия определяется еще и как возможность повышения эффективности лечения пациентов за счет учета колебаний суточной активности регуляторных систем [10-11]. Важно, что у больных АГ, перенесших ИИ, эффективность и безопасность различных режимов назначения комбинаций антигипертензивных препаратов в течение суток, включая коррекцию повышенного ЦАД, сосудистой жесткости и нарушения суточного профиля АД (СПАД), не исследовались.

В связи с этим, целью настоящей работы стало изучение и сравнение эффективности влияния комбинаций антигипертензивных препаратов с использованием различных режимов их дозирования в течение суток на показатели СПАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ, перенесших ИИ.

Материал и методы

В исследование включено 177 пациентов с АГ в подостром периоде ИИ (не менее 4 недель после острейшего периода), медиана возраста составила 64 (57-73) года. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол научной работы одобрен локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше; установленная АГ; перенесенный ИИ (не менее 4 нед. после острейшего периода) после стабилизации неврологического статуса, системной и церебральной гемодинамики. Критерии исключения: геморрагический инсульт, инфаркт миокарда в последние полгода до включения в исследование, стенокардия напряжения III-IV функционального класса (ФК), сложные нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК (NYHA), пороки сердца, суточный профиль АД типа "over-dipper", симптоматическая АГ, соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, в анамнезе непереносимость блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и тиазидоподобных диуретиков.

Исследование являлось рандомизированным, проспективным, сравнительным в параллельных

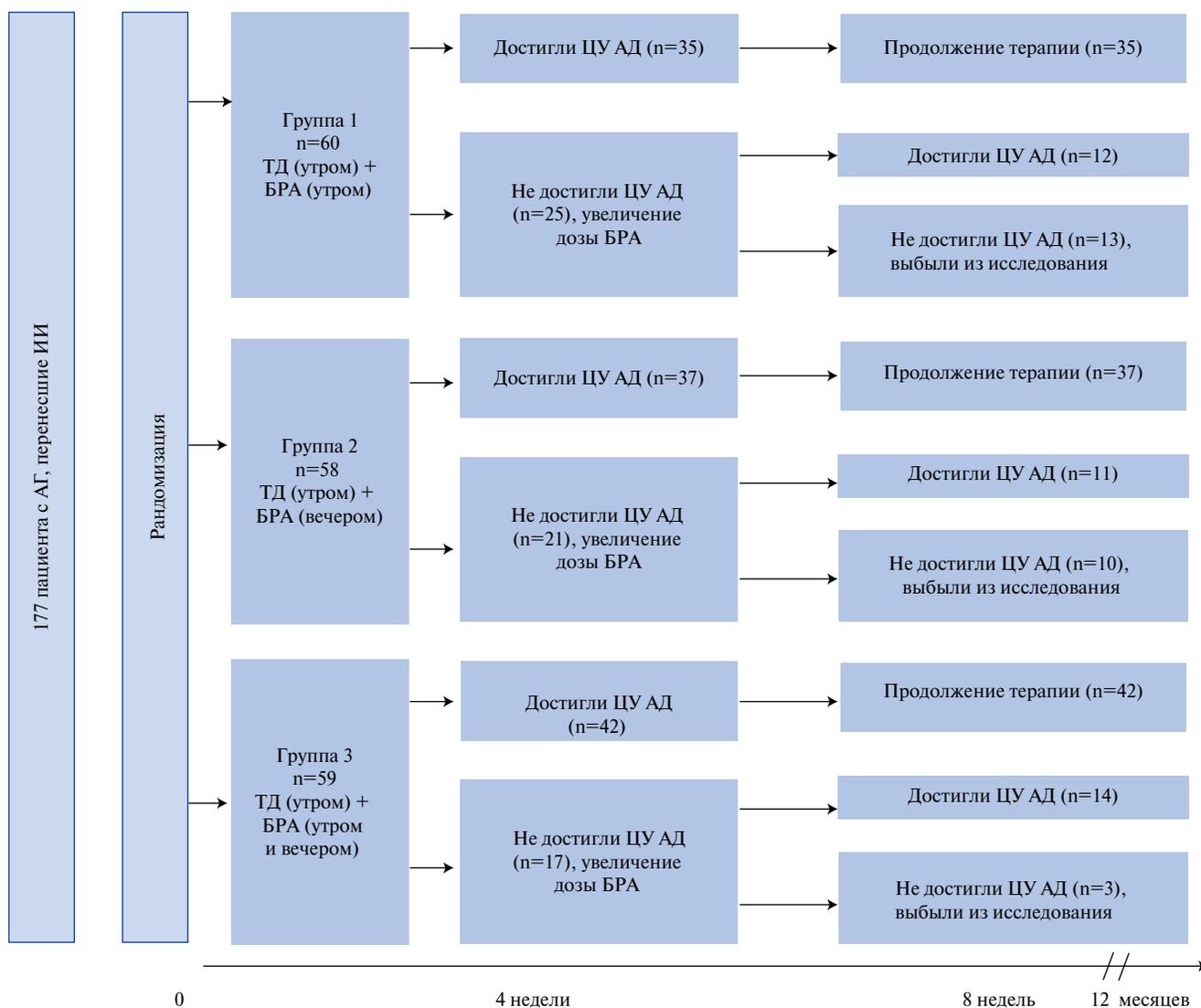


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ТД — тиазидоподобный диуретик, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II (валсартан), ЦУ АД — целевой уровень артериального давления.

группах. В зависимости от режима назначения антигипертензивных препаратов в течение суток все пациенты были рандомизированы методом случайных чисел в следующие группы: 1 группа (n=60) — больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и БРА валсартан в дозе 160 мг; 2 группа (n=58) — больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и вечером перед сном валсартан в дозе 160 мг; 3 группа (n=59) — больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и дважды в сутки (утром и вечером перед сном) валсартан по 80 мг.

Антигипертензивная терапия в подострый период проводилась в соответствии с современными рекомендациями [12] с оценкой ее эффективности и безопасности.

Через 4 нед. лечения при отсутствии достижения целевого уровня (ЦУ) АД (<140/90 мм рт.ст.) увеличи-

валась доза БРА. Через 8 нед. наблюдения пациентам всех групп, не достигшим ЦУ АД, проводилась коррекция антигипертензивной терапии (АГТ) и они исключались из дальнейшего наблюдения. Таким образом, через 12 мес. эффективность АГТ оценивалась у 47 пациентов 1-й группы, 48 и 56 пациентов во 2-й и 3-й группах, соответственно. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Средняя суточная доза валсартана через 12 мес. хронофармакотерапии составила: в 1-й группе — 200,9 мг/сут., во 2-й — 196,7 мг/сут. и в 3-й — 200 мг/сут.

Всем пациентам исходно и через 12 мес. лечения, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппаратного комплекса VPLab Vasotens (ООО “Петр Телегин”, Россия) с оценкой среднесуточного, дневного, ночного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), среднего

пульсового АД (ПАД), индекса времени (ИВ) гипертонии, вариабельности САД и ДАД днем и ночью, величины и скорости утреннего подъема (ВУП и СУП) САД и ДАД, числа сердечных сокращений (ЧСС). С учетом выраженности ночного снижения САД были определены 3 типа суточных кривых АД: “dipper”, “non-dipper” и “night-peaker”. Для определения суточных кривых АД использовалась традиционная классификация суточного индекса (СИ) в зависимости от выраженности ночного снижения САД. Таким образом, было выделено 3 типа суточного колебания АД: “dipper” — нормальное снижение АД в ночные часы, $10\% < СИ\ САД < 20\%$; “non-dipper” — недостаточное снижение АД, $СИ\ САД < 10\%$ и “night-peaker” — устойчивое повышение ночного АД, $СИ\ САД < 0$ [13]. Пациенты с суточным профилем АД “over-dipper” не включались в исследование в соответствии с дизайном работы.

Кроме того, оценивались основные среднесуточные показатели ЦАД и жесткости сосудистой стенки: САД в аорте (САД_{ао}), ДАД в аорте (ДАД_{ао}), вариабельность САД и ДАД в аорте, ПАД в аорте (ПАД_{ао}), индекс аугментации в аорте (АІх_{ао}), амплификация пульсового давления (РРА), длительность периода изгнания (ЕD), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), а также скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ао}) и PWV_{ао}, приведенной к ЧСС 75 ударов в минуту (PWV_{ао} пр.), время распространения отраженной волны (RWTT) и RWTT, приведенное к ЧСС 75 уд./мин (RWTT пр.), индекс аугментации нормированный по ЧСС 75 уд./мин (АІх пр.), индекс ригидности артерий (ASІ) и максимальная скорость нарастания АД ((dP/dt)max).

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

Результаты

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

Через 4 нед. применения комбинированной фармакотерапии ЦУ АД определялся в 1 группе у 35 (58,3%) пациентов, во 2-й — у 37 (63,8%), в 3-й — у 42 (71,2%) (рис. 2). Через 8 нед. на фоне коррекции дозы

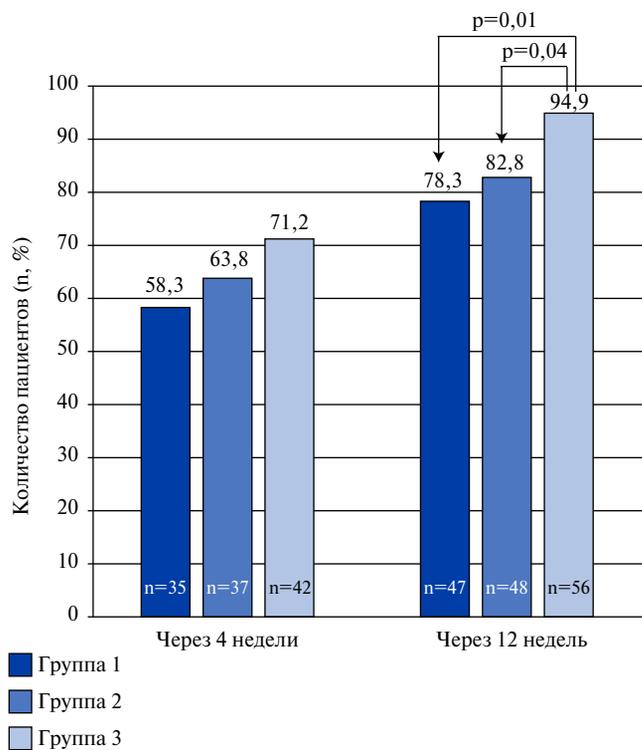


Рис. 2. Количество пациентов с зарегистрированным целевым уровнем артериального давления через 4 и 8 недель применения антигипертензивной терапии.

Примечание: группа 1 — тиазидоподобный диуретик утром + валсартан утром, группа 2 — тиазидоподобный диуретик утром + валсартан вечером, группа 3 — тиазидоподобный диуретик утром + валсартан утром и вечером.

валсартана больным, не достигшим ЦУ АД на стартовой терапии, уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. регистрировался достоверно ($p < 0,05$) чаще в 3 группе, по сравнению с 1 и 2 группами (рис. 2).

На фоне хронофармакотерапии через 12 мес. во всех группах больных отмечалось достоверное улучшение основных показателей суточного профиля АД, ЦАД, а также параметров жесткости сосудистой стенки (табл. 1-3). Однако выраженность позитивных изменений в трех группах оказалась неравнозначной. Сравнительный анализ степени изменения основных показателей СМАД на фоне лечения комбинацией индапамид ретард утром и валсартан перед сном (2 группа) показал достоверно более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ПАД, САД в ночные часы, вариабельности САД днем и ночью, вариабельности ДАД ночью, ИВ САД и ДАД в течение суток, ВУП САД и ДАД, СУП ДАД, чем в 1 группе (индапамид ретард и валсартан утром) (табл. 4). Кроме того, применение тиазидоподобного диуретика утром и БРА перед сном по сравнению с назначением обоих препаратов в утренние часы оказалось более эффективным в отношении регресса таких показателей центрального аортального давления, как среднесуточных САД_{ао} и ДАД_{ао}, ПАД_{ао},

Таблица 1

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения тиазидоподобного диуретика и валсартана утром у пациентов с АГ, перенесших ИИ (группа 1)

Показатель	До лечения (n=47)	Через 12 мес. лечения (n=47)	Δ%	p
САД ₂₄ , мм рт.ст.	145 (132,5-154)	139,5(132,5-149)	-3,7	0,001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	78 (73-88,5)	76 (68-80)	-4,1	0,001
ПАД, мм рт.ст.	60 (53-69)	54 (46-62,5)	-7,5	0,0001
ЧСС, уд./мин	68 (60-70)	66 (61-69)	-1,6	0,001
САД _д , мм рт.ст.	150 (132,5-154)	140 (132,5-150,5)	-6,7	0,0001
ДАД _д , мм рт.ст.	78 (71-93,5)	76 (68,5-88,5)	-3,8	0,001
ИБ САД _д , %	69 (23-85)	63,5 (17,5-78,5)	-5,9	0,001
ИБ ДАД _д , %	61 (20-84)	56 (16-77)	-8,2	0,0001
ВарСАД _д , мм рт.ст.	15,5 (12,5-18,5)	13,5 (11-16,5)	-10,3	0,0001
ВарДАД _д , мм рт.ст.	12,5 (11-14,5)	10 (9-11,5)	-16,8	0,0001
САД _н , мм рт.ст.	144 (115,5-146)	137 (110-144)	-2,3	0,001
ДАД _н , мм рт.ст.	74 (63-89,5)	70 (63-88)	-3,4	0,001
ИБ САД _н , %	63,5 (31-97,5)	55 (15-70,5)	-9,2	0,0001
ИБ ДАД _н , %	60 (28-82)	54 (14-68)	-8,0	0,0001
ВарСАД _н , мм рт.ст.	16,5 (12-37)	15 (11-33)	-9,9	0,0003
ВарДАД _н , мм рт.ст.	10,5 (8-12)	8,5 (8-10,5)	-11,1	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	29,5 (23,5-57)	29 (22-52,5)	-7,5	0,0001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	20 (15-32)	18 (12,5-25)	-10,4	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	21,5 (13-36)	15 (8-34)	-21,4	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	17,5 (12,5-25)	15,5 (8,5-21)	-13,8	0,0001
Значения показателей центрального аортального давления				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	136,5 (118-146)	130 (116-132)	-4,4	0,001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	72 (65-88)	70 (66-86)	-3,5	0,001
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	53 (39-66)	49 (39-60)	-4,9	0,001
А _{1х} ао, %	34 (25,5-41)	33 (21-40)	-10,3	0,0001
PPA, %	122 (118-127)	120 (114-123)	-2,6	0,001
ED, мс	329 (304-341)	310 (295-325)	-8,7	0,0001
SEVR, %	124 (120-137)	135 (127-150)	5,6	0,001
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-13)	11 (9-11)	-9,1	0,0001
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-14)	11 (9,5-13)	-12,1	0,0001
Значения показателей ригидности артерий				
PWV _{ао} , м/с	12,4 (11,3-13,2)	11,3 (10,4-12)	-4,9	0,001
PWV _{ао} пр., м/с	10,1 (9,7-11)	9,5 (9-10)	-4,0	0,001
RWTT, мс	118 (101-120)	121 (105-129)	1,8	0,001
RWTT пр., мс	129 (112-132)	132 (119-140)	5,4	0,001
А _{1х} пр., %	-7 (-9-4)	-9 (-11-3)	9,1	0,0001
ASI, мм рт.ст.	144,5 (126-158)	139 (121-150,5)	-3,3	0,001
(dP/dt) _{max} , мм рт.ст./с	622,5 (589-650)	600 (564-621)	-3,1	0,001

Примечание: Δ% — разница (в %) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. в лечения, 24 — среднесуточный, д — день, н — ночь, Вар — вариабельность.

А_{1х}ао, ED, вариабельности САД_{ао} и ДАД_{ао}, увеличения SEVR как маркера коронарного кровотока, а также способствовало более эффективному снижению основных параметров жесткости сосудистой стенки: PWV_{ао}, PWV_{ао} пр., ASI, (dP/dt)_{max} и увеличению RWTT, RWTT пр. (табл. 4).

Вместе с тем, назначение индапамида ретард утром и валсартана дважды в течение суток (группа 3), по сравнению с 1 группой, обеспечивало досто-

верно более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ПАД, ИВ АД днем и ночью, вариабельности АД в дневные и ночные часы, ВУП, СУП САД и ДАД. Кроме того, позитивные изменения показателей ЦАД и ригидности артерий, такие как САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао}, А_{1х}ао, PPA, ED, SEVR, вариабельности САД_{ао} и ДАД_{ао}, PWV_{ао}, PWV_{ао} пр., А_{1х}, ASI, (dP/dt)_{max}, RWTT и RWTT пр. в 3 группе были статистически более выражены по сравнению

Таблица 2

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения тиазидоподобного диуретика утром и валсартана вечером у пациентов с АГ, перенесших ИИ (группа 2)

Показатель	До лечения (n=48)	Через 12 мес. лечения (n=48)	Δ%	p
САД ₂₄ , мм рт.ст.	144,5 (132-156)	120 (115-135)	-13,5	0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	79,5 (76-90)	67 (65-67)	-16,7	0,0001
ПАД, мм рт.ст.	59 (52-70,5)	39 (31,5-50)	-33,5	<0,0001
ЧСС, уд./мин	66 (61-70)	64 (60-67)	-1,7	0,004
САД _д , мм рт.ст.	152 (140,5-156)	125 (120-135,5)	-14,0	0,0001
ДАД _д , мм рт.ст.	81,5 (77-93)	69(67-73)	-13,5	0,0001
ИВ САД _д , %	68 (27-84)	46 (20-53)	-28,6	<0,0001
ИВ ДАД _д , %	60 (17-82)	29 (13,5-45)	-33,3	<0,0001
ВарСАД _д , мм рт.ст.	14 (12,5-18)	10 (8-11,5)	-19,3	0,0001
ВарДАД _д , мм рт.ст.	11 (11-14,5)	8,5 (7-10)	-17,3	0,0001
САД _н , мм рт.ст.	142 (126-149)	121,5(114-131)	-11,9	0,0001
ДАД _н , мм рт.ст.	77 (70-81,5)	67 (59-70)	-13,3	0,0001
ИВ САД _н , %	62 (34-99)	37 (27-63)	-24,5	0,0001
ИВ ДАД _н , %	59 (25-84)	24 (17-39)	-29,3	<0,0001
ВарСАД _н , мм рт.ст.	12,5 (9,5-16)	9,5 (7-11,5)	-26,3	<0,0001
ВарДАД _н ,мм рт.ст.	11,5 (8,5-13)	7 (5-9)	-25,0	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	45 (23,5-50,5)	37,5 (14,5-42,5)	-21,0	0,0001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	32 (26-36)	17,5 (13-22,5)	-35,1	<0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	21,5 (10-30)	11,5 (7-15,5)	-31,6	<0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	16 (12-21,5)	9,5 (7-10,5)	-36,2	<0,0001
Значения показателей центрального аортального давления				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	139,5 (128-146)	123 (110-130)	-14,6	0,0001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	85 (79-90)	69,5 (67-78)	-13,0	0,0001
ПАД _{ао} ,мм рт.ст.	54 (48,5-65)	47,5 (34-53)	-18,8	0,0001
Alx _{ао} , %	34,5 (32-39)	24,5 (20,5-30)	-26,6	<0,0001
PPA, %	122,5 (120-128)	114,5 (111-115)	-9,7	0,001
ED, мс	340 (309,5-380)	278 (267-300)	-19,2	0,0001
SEVR, %	123 (111-137)	140 (132-154)	12,0	0,001
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-14)	9 (7-11)	-25,0	0,0001
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (11-15)	8 (6-8)	-39,2	<0,0001
Значения показателей ригидности артерий				
PWV _{ао} , м/с	12,5 (11-14)	9,2 (8,7-10)	-23,3	0,0001
PWV _{ао} пр., м/с	10,3 (10-11)	9,5 (9-9,5)	-11,0	0,0001
RWTТ, мс	117,5 (102-122)	135 (118-143)	14,4	0,0001
RWTТ пр., мс	127 (113,5-132)	145,5 (126-150)	13,0	0,0001
Alx пр., %	-7,5 (-10-4)	-10 (-16-(-5))	11,1	0,0001
ASI, мм рт.ст.	141 (132-157)	131 (120,5-144,5)	-7,1	0,0001
(dP/dt)max, мм рт.ст./с	622 (588-649)	547 (509-578)	-10,4	0,0001

Примечание: Δ% — разница (в %) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, 24 — среднесуточный, д — день, н — ночь, Вар — вариабельность.

с 1 группой. При сравнении динамики показателей СМАД на фоне терапии в 3-й и 2-й группах пациентов отмечались аналогичные результаты: двукратное назначение сартана в комбинации с приемом диуретика утром сопровождалось достоверно большим регрессом среднесуточного ДАД, ПАД, САД в дневные и ночные часы, ИВ АД днем и ночью, вариабельности САД и ДАД днем, ДАД_{ао}, ED, вариабельности САД_{ао} и ДАД_{ао}, PWV_{ао}, PWV_{ао} пр., Alx, ASI, (dP/dt)max (табл. 4). Независимо от варианта режима дозирова-

ния антигипертензивных препаратов в течение суток отмечалось незначительное, но достоверное и сопоставимое уменьшение ЧСС (табл. 1-4).

На фоне хронофармакотерапии во всех группах регистрировалось статистически значимое (p<0,01) увеличение количества пациентов с нормализовавшимся суточным профилем АД (“dipper”) (рис. 3). В то же время, данный профиль через 12 мес. достоверно чаще определялся в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами (p=0,0004 и p=0,04, соответственно).

Таблица 3

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения тиазидоподобного диуретика утром и двукратного применения БРА (утром и вечером) у пациентов с АГ, перенесших ИИ (группа 3)

Показатель	До лечения (n=56)	Через 12 мес. лечения (n=56)	Δ%	p
САД ₂₄ , мм рт.ст.	146 (136-165)	125 (120-126)	-19,3	0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	90 (88-96)	68,5 (61-76)	-29,4	<0,0001
ПАД, мм рт.ст.	60 (58-74)	45 (43-52)	-39,9	<0,0001
ЧСС, уд./мин	68 (60-78)	65 (60-68)	-1,7	0,001
САД _д , мм рт.ст.	156 (146-165)	125 (121-133)	-24,2	0,0001
ДАД _д , мм рт.ст.	84 (73-98)	68 (61,5-74)	-30,1	<0,0001
ИБ САД _д , %	71 (30-89)	27 (19-35)	-54,3	<0,0001
ИБ ДАД _д , %	61 (22-87)	19 (12-41)	-66,7	<0,0001
ВарСАД _д , мм рт.ст.	16 (14-23)	11 (10-12)	-37,2	<0,0001
ВарДАД _д , мм рт.ст.	13 (11-19)	9 (7-11)	-37,1	<0,0001
САД _н , мм рт.ст.	148,5 (130,5-152)	123 (115-124,5)	-26,6	<0,0001
ДАД _н , мм рт.ст.	82 (61-88)	68 (63-73)	-24,5	0,0001
ИБ САД _н , %	66 (35-100)	20 (17-30)	-59,1	<0,0001
ИБ ДАД _н , %	59 (24-85)	19 (9,5-38)	-54,3	<0,0001
ВарСАД _н , мм рт.ст.	13 (10-17)	9 (7-11)	-28,8	<0,0001
ВарДАД _н , мм рт.ст.	12 (9-15)	7 (6-9)	-26,7	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	46 (34-59)	30 (15,5-43)	-30,1	<0,0001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	28 (23-37,5)	15,5 (12,5-25)	-36,1	<0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	24 (11-34)	10,5 (10-16)	-40,2	<0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	18 (11-24)	6 (5-12,5)	-44,4	<0,0001
Значения показателей центрального аортального давления				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	142 (122-151)	120,5 (111-123,5)	-17,1	0,0001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	86 (80-94)	67 (58-70)	-23,4	0,0001
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	58 (47-70)	45 (33-51)	-20,3	0,0001
Аlх _{ао} , %	38 (25-42)	23 (17-30)	-28,1	<0,0001
PPA, %	123 (120,5-141)	115 (101,5-121)	-12,9	0,0001
ED, мс	352 (325-407)	208 (200-223)	-41,3	<0,0001
SEVR, %	123,5 (105-126)	142 (123-154)	17,7	0,0001
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	13 (10-15)	6 (5-8)	-40,9	<0,0001
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-16)	6 (4-7,5)	-50,0	<0,0001
Значения показателей ригидности артерий				
PWV _{ао} , м/с	12,5 (11,1-13,3)	9 (8,1-9,5)	-30,1	<0,0001
PWV _{ао пр.} , м/с	10,1 (9,8-11)	8,6 (8,2-9,4)	-19,1	0,0001
RWTT, мс	117,5 (104-120)	136 (118-145)	16,3	0,0001
RWTT пр., мс	127 (113-131)	147 (142-151)	15,1	0,0001
Alx пр., %	-7 (-9-5)	-13 (-16-(-10))	22,2	<0,0001
ASI, мм рт.ст.	144 (133-156)	125 (119-137)	-13,5	0,0001
(dP/dt) _{max} , мм рт.ст./с	624 (579-650)	510,5 (489-534)	-17,2	0,0001

Примечание: Δ% — разница (в %) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, 24 — среднесуточный, д — день, н — ночь, Вар — вариабельность.

Важно, что независимо от режима дозирования комбинаций антигипертензивных препаратов имело место статистически значимое уменьшение числа больных с таким патологическим суточным профилем АД, как “non-dipper” (p<0,01). Однако существенно реже этот вариант суточной кривой выявлялся на фоне лечения в 3-й группе пациентов по сравнению с 1-й (p=0,0004) и 2-й (p=0,04) группами (рис. 3). Суточный профиль АД “night-peaker” исходно регистрировался у единичных больных во всех группах:

в 1-й — у 1 человека, во 2-й и 3-й группах — у 2 человек, и после 12 мес. терапии не определялся.

Таким образом, у пациентов с АГ, перенесших ИИ, на фоне хронофармакотерапии, включавшей индапамид ретард и валсартан, независимо от выбранного варианта режима дозирования в течение суток, достоверно улучшались основные показатели СМАД, ЦАД и параметры артериальной ригидности, а также увеличилось количество пациентов с оптимальным суточным профилем АД (тип

Таблица 4

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

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)					
	Группа 1 (ТД утром + В утром) (n=47)	Группа 2 (ТД утром + В вечером) (n=48)	Группа 1 (ТД утром + В утром) (n=47)	Группа 3 (ТД утром + В утром и вечером) (n=56)	Группа 2 (ТД утром + В вечером) (n=48)	Группа 3 (ТД утром + В утром и вечером) (n=56)
САД24, мм рт.ст.	-3,7	-13,5*	-3,7	-19,3**	-13,5	-19,3
ДАД24, мм рт.ст.	-4,1	-16,7*	-4,1	-29,4**	-16,7	-29,4***
ПАД, мм рт.ст.	-7,5	-33,5*	-7,5	-39,9**	-33,5	-39,9**
ЧСС, уд./мин	-1,6	-1,7	-1,6	-1,7	-1,7	-1,7
САДд, мм рт.ст.	-6,7	-14*	-6,7	-24,2**	-14,0	-24,2***
ДАДд, мм рт.ст.	-3,8	-13,5*	-3,8	-30,1**	-13,5	-30,1***
ИВ САДд, %	-5,9	-28,6*	-5,9	-54,3**	-28,6	-54,3***
ИВ ДАДд, %	-8,2	-33,3*	-8,2	-66,7**	-33,3	-66,7***
ВарСАДд, мм рт.ст.	-10,3	-19,3*	-10,3	-37,2**	-19,3	-37,2***
ВарДАДд, мм рт.ст.	-16,8	-17,3	-16,8	-37,1**	-17,3	-37,1***
САДн, мм рт.ст.	-2,3	-11,9*	-2,3	-26,6**	-11,9	-26,6***
ДАДн, мм рт.ст.	-3,4	-13,3*	-3,4	-24,5**	-13,3	-24,5
ИВ САДн, %	-9,2	-24,5*	-9,2	-59,1**	-24,5	-59,1***
ИВ ДАДн, %	-8,0	-29,3*	-8,0	-54,3**	-29,3	-54,3***
ВарСАДн, мм рт.ст.	-9,9	-26,3*	-9,9	-28,8**	-26,3	-28,8
ВарДАДн, мм рт.ст.	-11,1	-25,0*	-11,1	-26,7**	-25,0	-26,7
ВУП САД, мм рт.ст.	-7,5	-21,0*	-7,5	-30,1**	-21,0	-30,1***
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-10,4	-33,4*	-10,4	-36,1**	-33,4	-36,1
СУП САД, мм рт.ст./ч	-21,4	-31,6	-21,4	-40,2**	-31,6	-40,2***
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	-13,8	-36,2*	-13,8	-44,4**	-36,2	-44,4***
Значения показателей центрального аортального давления						
САД24ао, мм рт.ст.	-44	-14,6*	-4,4	-17,1**	-14,6	-17,1
ДАД24ао, мм рт.ст.	-3,5	-13,0*	-3,5	-23,4**	-13,0	-23,4***
ПАДао, мм рт.ст.	-4,9	-18,8*	-4,9	-20,3**	-18,8	-20,3
Ахао, %	-10,3	-26,6*	-10,3	-28,1**	-26,6	-28,1
PPA, %	-2,6	-9,7	-2,6	-12,9*	-9,7	-12,9
ED, мс	-8,7	-19,2*	-8,7	-41,3**	-19,2	-41,3***
SEVR, %	5,6	12,0*	5,6	17,7**	12,0	17,7
ВарСАДао, мм рт.ст.	-9,1	-25,0*	-9,1	-40,9**	-25,0	-40,9***
ВарДАДао, мм рт.ст.	-12,1	-39,2*	-12,1	-50,0**	-39,2	-50,0***
Значения показателей ригидности артерий						
PWVaо, м/с	-4,9	-23,3*	-4,9	-30,1*	-23,3	-30,1*
PWVaо пр., м/с	-4,0	-11*	-4,0	-19,1*	-11,0	-19,1*
RWTТ, мс	1,8	14,4*	1,8	16,3*	14,4	16,3
RWTТ пр., мс	5,4	13*	5,4	15,1*	13,0	15,1
Ах пр., %	9,1	11,1	9,1	22,2*	11,1	22,2*
ASI, мм рт.ст.	-3,3	-7,1*	-3,3	-13,5*	-7,1	-13,5*
(dP/dt)max, мм рт.ст./с	-3,1	-10,4*	-3,1	-17,2*	-10,4	-17,2*

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между группой 1 и группой 2, ** — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между группой 1 и группой 3, *** — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между группой 2 и группой 3.

Сокращения: ТД — тиазидоподобный диуретик, В – валсартан.

“dipper”). Вместе с тем достижение ЦУ АД через 8 нед. терапии регистрировалось достоверно чаще в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й. Важно, что двукратный прием валсартана и утренний — индапамида ретард, обеспечивал более выраженные позитивные изменения параметров СМАД, ЦАД,

а также жесткости сосудистой стенки по сравнению с другими режимами назначения препаратов в течение суток. Вариант хронофармакотерапии с назначением сартана перед сном и диуретика утром по антигипертензивной эффективности занимал промежуточное положение, поскольку превосходил

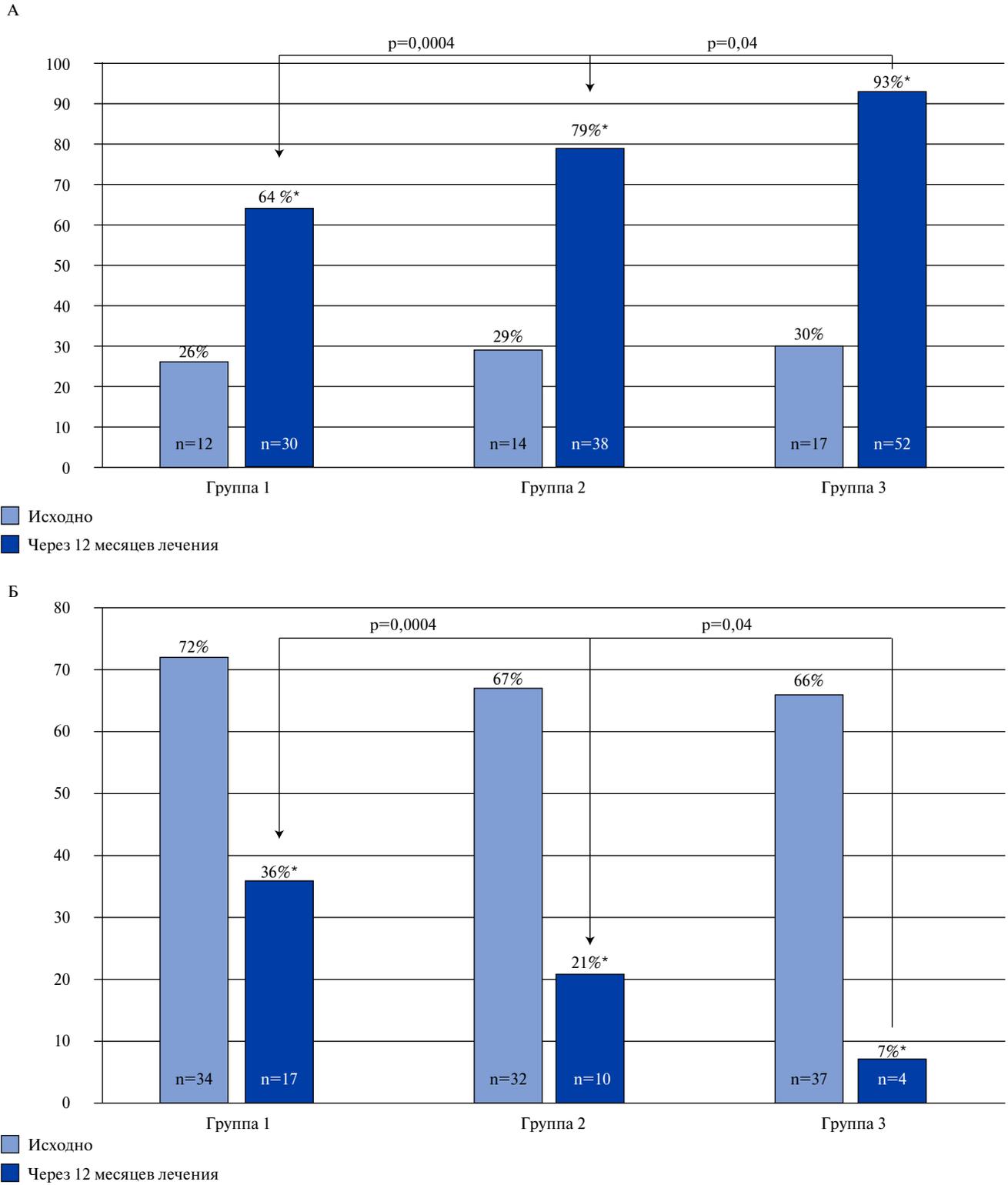


Рис. 3 (А, Б). Количество пациентов до и через 12 месяцев лечения с суточным профилем "dipper" (А) и "non-dipper" (Б).

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

возможности приема обоих препаратов диуретика и БРА только в утренние часы, но уступал варианту с двукратным приемом валсартана и утренним индапамида ретард.

Обсуждение

Преимущества двукратного назначения валсартана в составе комбинированной фармакотерапии у больных АГ и ИИ, продемонстрированные в дан-

ном исследовании, могут быть объяснены с нескольких позиций. Первое, на что следует обратить внимание — преобладание во всех группах наблюдения до начала лечения пациентов с неадекватным ночным снижением АД (профиль “non-dipper”). Известно, что недостаточное снижение АД ночью, как правило, свидетельствует о повышении активности симпатической нервной системы, в том числе во время сна. Кроме того, у пациентов с кардиоваскулярной патологией в ночные часы увеличивается и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [9, 14]. В этой связи можно полагать, что назначение сартана непосредственно перед сном, в том числе, при двукратном режиме дозирования, обеспечивало подавление избыточной активности РААС и косвенно симпатической нервной системы в этот период суток и как результат оптимизацию суточной кривой АД, а также улучшение упруго-эластических свойств артерий.

Более значимый позитивный эффект применения валсартана дважды в течение суток по сравнению с однократным утренним или вечерним приемом возможно связан с некоторыми особенностями его фармакокинетики, а именно, относительно коротким периодом полувыведения, который составляет около 6-9 ч. Следовательно, назначение валсартана утром и непосредственно перед сном обеспечивает более стабильный и выраженный антигипертензивный эффект, обусловленный равномерным подавлением в течение суток активности РААС [14].

Одним из возможных, но достаточно дискуссионных механизмов, обеспечивающих установленный нами вазопротективный эффект двукратного приема сартана, является его церебропротективное действие и ассоциированное с ним изменение ритмики секреции такого гормона как мелатонин в эпифизе [15]. Известно, что при ИИ нарушается суточный ритм выработки мелатонина, в частности, отсутствует характерный для здоровых лиц ночной подъем его плазменной концентрации [16]. Возможно, что улучшение мозгового кровотока, в том числе эпифизарной области, на фоне использования валсартана способствует нормализации суточных колебаний секреции мелатонина и повышению его уровня в ночные часы. В свою очередь, мелатонин обладает доказанным вазодилатирующим действием, связанным с уве-

личением уровня оксида азота. Кроме того, данный гормон стимулирует эндотелий-зависимую вазодилатацию, снижает уровень катехоламинов плазмы крови, обеспечивает развитие антиоксидантного и противовоспалительных эффектов, реализующихся, прежде всего, на уровне сосудов [17]. Очевидно, совокупность вышеуказанных эффектов способствует позитивным изменениям показателей суточного профиля АД (суточной, дневной и ночной вариабельности САД, ПАД), основных параметров ЦАД (САД в аорте, пульсовое давление в аорте, индекс аугментации в аорте) и жесткости сосудистой стенки (скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации) на фоне двукратного или однократного непосредственно перед сном назначения валсартана в составе комбинированной терапии у пациентов с АГ и ИИ.

Заключение

Таким образом, у пациентов с АГ, перенесших ИИ, применение хронофармакотерапевтического подхода не только обеспечивает достижение ЦУ АД, но и способствует значительному улучшению основных параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Вместе с тем прием валсартана дважды в сутки или только перед сном совместно с однократным утренним назначением диуретика приводит к более выраженному улучшению основных показателей СМАД, ригидности артерий и ЦАД, по сравнению с применением препаратов только в утренние часы. При этом, двукратный прием валсартана отличается достоверно большей частотой достижения ЦУ АД, нормализацией суточного профиля АД у большинства пациентов и более выраженным улучшением ключевых параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с однократным назначением препарата только в утренние или вечерние часы.

Следовательно, можно полагать, что хронотерапевтический подход с использованием БРА, в частности, валсартана, является эффективным способом коррекции суточного профиля АД, ригидности сосудистой стенки, а также показателей ЦАД у больных АГ, перенесших ИИ, и, вероятно, может использоваться для профилактики цереброваскулярных осложнений у данной категории пациентов.

Литература

- Shu J-E, Ying M-L, Chen XR, et al. Prognostic value of high-resolution magnetic resonance imaging in evaluating carotid atherosclerotic plaque in patients with ischemic stroke. *Medicine* 2017; 96 (45): 8515. DOI: 10.1097/MD.00000000000008515.
- 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.
- Karpov YuA. How to prevent early vascular aging in patients with arterial hypertension? *Atmosphere. News of Cardiology* 2016; 3; 2-10. (In Russ.) Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? *Атмосфера. Новости Кардиологии* 2016; 3; 2-10.
- 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.
- Nedogoda SV, Ledyeva AA, Tsoma VV, et al. Central pressure in the aorta as a target for antihypertensive therapy. *Pharmateka* 2011; 20: 30-7. (In Russ) Недогода С.В., Ледяева А.А., Цома В.В. и др. Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии. *Фарматека* 2011; 20: 30-7.
- Geraskina LA, Fonyakin AV, Suslina ZA. Endothelial function, elastic properties of the vascular wall in hypertensive ischemic cerebrovascular diseases. *Anne experiment and wedge neuron* 2009; 2: 4-8. (In Russ) Гераскина Л.А., Фонякин А.В., Суслина, З.А.

- Эндотелиальная функция, эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2009; 2: 4-8.
7. 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., Киселёв 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.
 8. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51 (1): 69-76. DOI: 10.4061/2011/236239.
 9. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, et al. Bedtime hypertension chronotherapy: concept and patient outcomes. *Curr Pharm Des* 2015; 21 (6): 773-90. DOI: 10.1007/s11096-015-0228-7.
 10. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev.* 2017;33:4-16. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.02.003.
 11. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Risk of incident chronic kidney disease is better reduced by bedtime than upon-awakening ingestion of hypertension medications. *Hypertens Res.* 2018 Mar 12. DOI: 10.1038/s41440-018-0029-1.
 12. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
 13. Kotovskaya YuV, Semagina IM, Kobalava ZhD. A comparative analysis of the daily profile of arterial pressure in the brachial artery and aorta with simultaneous monitoring in patients with untreated arterial hypertension. *Arterial Hypertension* 2015; 21 (6): 567-76. (In Russ) Котовская Ю. В., Семагина И. М., Кобалава Ж. Д. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторинговании у больных нелеченой артериальной гипертензией. *Артериальная Гипертензия* 2015; 21 (6): 567-76.
 14. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens.* 2005 Oct; 23 (10): 1913-22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000182522.21569.c5.
 15. 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.
 16. Levin YaI. Melatonin and cerebrovascular diseases. *RMJ. Neurology and Psychiatry* 2008; 16 (26): 1732-4. (In Russ) Левин Я. И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. *РМЖ. Неврология и психиатрия* 2008; 16 (26): 1732-4.
 17. 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.