Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В.
ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ключевые слова: артериальная гипертония, хронофармакотерапия, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, жесткость сосудистой стенки, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт

Ссылка для цитирования: Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В. Антигипертензивная и вазопротективная эффективность хронофармакотерапии у больных артериальной гипертонией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Кардиология. 2019;59(1S):25–33

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка эффективности комбинированной антигипертензивной хронофармакотерапии и ее влияния на показатели суточного профиля (СП) АД, жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление (ЦАД) у больных АГ, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ишемический инсульт (ИИ). **Материалы и методы.** Обследовано 235 больных АГ, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, из них 116 пациентов с ТИА и 119 – с ИИ. В зависимости от варианта хронофармакотерапии пациенты с АГ, перенесших ТИА или ИИ, рандомизированы в следующие группы: группа 1 (n=59) – больные АГ с ТИА, получавшие индапамид ретард 1,5 мг и блокатор рецепторов АП (БРА) валсартан в дозе 160 мг утром; группа 2 (n=57) – больные АГ с ТИА, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг дважды в сутки (утром и вечером перед сном); группа 3 (n=60) – больные АГ с ИИ, получавшие индапамид ретард 1,5 мг и БРА валсартан в дозе 160 мг утром; группа 4 (n=59) – больные АГ с ИИ, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг дважды в сутки (утром и вечером перед сном). Исходно и через 12 месяцев комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) всем больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой основных параметров суточного профиля АД (СПАД), а также жесткости сосудистой стенки и ЦАД. **Результаты.** До начала комбинированной АГТ большинство показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД в группах 1 и 2, 3 и 4 были сопоставимы. Через 8 недель лечения отмечалось достижение целевого уровня (ЦУ) АД достоверно чаще в группах с двукратным назначением сартана (группа 2 и группа 4) по сравнению с его однократным назначением только в утренние часы (группа 1 и группа 3) ($p<0,05$). Независимо от варианта АГТ в каждой группе больных отмечалась положительная динамика основных параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД ($p<0,05$). Однако у пациентов с двукратным назначением в течение суток сартана имело место более значимое снижение основных показателей СПАД, ригидности артерий и ЦАД, чем у больных, которым сартан назначался однократно в утренние часы ($p<0,05$). Через 12 месяцев АГТ различия между группами по числу больных со СПАД «dipper» и «non-dipper» оказались достоверными между 2-й и 1-й ($p=0,01$), 4-й и 3-й ($p=0,0004$) группами. **Заключение.** Таким образом, двукратный прием сартана в комбинации с утренним назначением тиазидоподобного диуретика в группах пациентов с ТИА или ИИ способствовал более частому достижению ЦУ АД, нормализации, а также более выраженному улучшению основных параметров СПАД, уменьшению жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с применением препаратов только в утренние часы.

Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Opolskaya S. V.
Kuban State Medical University, Sedina str. 4, Krasnodar, Russia 350063

ANTIHYPERTENSIVE AND VASOPROTECTIVE EFFECTIVENESS OF THE CHRONOPHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AFTER ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Keywords: arterial hypertension, chronopharmacotherapy, daily monitoring of arterial pressure, central aortic pressure, vascular wall stiffness, transient ischemic attack, ischemic stroke

For citation: Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Opolskaya S. V. Antihypertensive and vasoprotective effectiveness of the chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension after acute cerebrovascular accident. Kardiologiia. 2019;59(1S):25–33

SUMMARY

Aim. To evaluate the effectiveness of combined antihypertensive chronopharmacotherapy and estimate the daily blood pressure profile (BP) parameters, such as: stiffness of the vascular wall and central aortic pressure in patients with arterial hypertension (AH) who underwent transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke (IS). **Materials and methods.** 235 patients with hypertension who un-

derwent acute cerebrovascular accident were examined. There were 116 patients with TIA and 119 with IS. All patients were randomized in 4 groups according to regimen of antihypertensive drugs combination. The 1st group (n = 59) included patients with AH, who underwent TIA and received indapamide retard 1.5 mg and valsartan 160 mg in the morning regiment of drug therapy. The 2nd group (n = 57) included patients with AH, who underwent TIA and received indapamide retard 1.5 mg in the morning and valsartan 80 mg twice a day (morning and evening). The 3rd group (n = 47) included patients with AH, who underwent IS and received indapamide retard 1.5 mg and valsartan at a dose of 160 mg in the morning. The 4th group (n = 56) included patients with AH, who underwent IS and received indapamide retard 1.5 mg in the morning and valsartan 80 mg twice a day (morning and evening). Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), central aortic pressure (CAP) measurement and vessel wall stiffness values were evaluated before treatment and after 12 months of therapy. *Results.* Before the start of combined antihypertensive chronopharmacotherapy, most of the parameters for ABPM, vessel wall stiffness values and CAP in groups 1 and 2, 3 and 4 were comparable. Achievement of the target level of BP after 8 weeks of treatment, was significantly more often in groups with a double sartan therapy (group 2 and group 4) in compare with its single time application only in the morning hours (group 1 and group 3) ($p < 0.05$). Statistically significant positive dynamics of the main values of the daily profile of blood pressure, stiffness of the vascular wall and central aortic pressure ($p < 0.05$) were registered in all groups. However, more pronounced decline of main parameters of ABPM, stiffness of the vascular wall and central aortic pressure values were noted in group with double use sartan therapy in compare with single time sartan therapy in the morning time. ($p < 0.05$). Significant positive dynamics of the main values of the ABPM, stiffness of the vascular wall and CAP were registered in patients who underwent IS and received double application sartan therapy (4th group) in compare with patients with TIA (2nd group) ($p = 0.02$). *Conclusion.* Double use sartan therapy, combined with a thiazide diuretics in patients, who underwent IS or TIA more often promotes to get target values of blood pressure, improve the main values of the ABPM, stiffness of the vascular wall and CAP in compare with single time sartan therapy in the morning time.

Профилактика сосудистых заболеваний головного мозга имеет большое медико-социальное значение в связи с тем, что цереброваскулярные заболевания, в том числе транзиторная ишемическая атака (ТИА) и ишемический инсульт (ИИ), являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения во всем мире [1].

Развитие острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) часто ассоциируется с АГ, а именно с недостаточным контролем АД, высокой вариабельностью АД в течение суток, поражением органов-мишеней [2, 3]. Кроме того, в последнее время значимая роль в развитии ОНМК отводится показателям, характеризующим жесткость сосудистой стенки и центральное давление в аорте (ЦАД) [4]. Так, установлено, что повышение времени распространения пульсовой волны, индекса аугментации увеличивает риск развития ИИ [5]. Высокое значение систолического давления в аорте ассоциировано с гипертрофией сосудистой стенки и развитием атеросклероза сонных артерий [3]. Вместе с тем, повышение пульсового давления (ПАД) и индекса аугментации в аорте свидетельствует о развитии атеросклероза еще на субклиническом уровне [3]. В связи с этим одним из ключевых критериев эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) считается не только контроль периферического АД, но также снижение жесткости сосудистой стенки и ЦАД [6].

В профилактике цереброваскулярных заболеваний важная роль отводится контролю АД с помощью комбинированной АГТ. Известно, что больным АГ необходимо стабильное поддержание АД в течение суток, что обеспечивается регулярным приемом антигипертензивных препаратов. Однако концентрация лекарственных веществ

в перерывах между приемами снижается, что может привести к повышению АД и неблагоприятным исходам [7]. Для решения данной задачи может быть использован хронофармакотерапевтический подход в лечении АГ, который подразумевает оценку изменения фармакокинетики и фармакодинамики препаратов в течение суток, учитывает колебания суточной активности регуляторных систем, тем самым повышая эффективность и безопасность АГТ в целом [8–10].

Однако эффективность хронофармакотерапии в лечении АГ у пациентов, перенесших ОНМК (ТИА или ИИ) не изучалась, также не исследовалось ее влияние на ключевые ФР церебро- и кардиоваскулярных осложнений – в частности на показатели жесткости сосудистой стенки, ЦАД, нарушение суточного профиля АД (СПАД).

Таким образом, цель исследования заключается в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной хронофармакотерапии и ее влияния на показатели СМАД, жесткость сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ, перенесших ТИА или ИИ.

Материалы и методы

В исследование включены 235 пациентов с АГ, перенесших ОНМК: ТИА (n=116) или ИИ (n=119). Медиана возраста пациентов с АГ, перенесших ТИА, составила 61 (53–65,5) год, перенесших ИИ – 64,5 (56,5–73) года ($p > 0.05$). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол научной работы одобрен локальным этическим комитетом. Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола, достигшие 18 лет; установленная АГ; перенесенная ТИА или ИИ при стабилизации неврологического статуса, системной

и церебральной гемодинамики, по истечении не менее 4 недель после острейшего периода. Критерии исключения: геморрагический инсульт, ИМ в течение 6 месяцев до включения в исследование, стенокардия напряжения III–IV ФК, ХСН II–IV ФК (NYHA), пороки сердца, сложные нарушения ритма и проводимости, СПАД типа «over-dipper», симптоматическая АГ, сопутствующие соматические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, непереносимость тиазидоподобных диуретиков и блокаторов рецепторов АП (БРА).

Исследование являлось рандомизированным, открытым, проспективным, сравнительным в параллельных группах. Методом случайных чисел пациенты с АГ, перенесшие ТИА или ИИ, в зависимости от варианта хронофармакотерапии были рандомизированы в следующие группы: группа 1 (n=59) – больные АГ, перенесшие ТИА, получавшие индапамид ретард (арифон ретард, Servier) 1,5 мг и БРА валсартан (Вальсакор, KRKA) в дозе 160 мг в утренние часы; группа 2 (n=57) – больные АГ, перенесшие ТИА, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг в утренние часы и валсартан по 80 мг дважды в сутки (утром и вечером перед сном); группа 3 (n=60) – больные АГ, перенесшие ИИ, получавшие индапамид ретард 1,5 мг и БРА валсартан в дозе 160 мг в утренние часы; группа 4 (n=59) – больные АГ, перенесшие ИИ, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг в утренние часы и валсартан по 80 мг дважды в сутки (утром и вечером

перед сном). По истечении 4 недель лечения, при недостижении целевого уровня (ЦУ) АД (<140/90 мм. рт. ст.) доза БРА удваивалась. Через 8 недель хронофармакотерапии всем пациентам, не достигшим ЦУ АД, проводилась коррекция комбинированной АГТ и они исключались из исследования. Таким образом, через 12 месяцев эффективность АГТ оценивалась у 43 пациентов 1-й, 55–2-й, 47–3-й и у 56 пациентов 4-й групп соответственно. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Значения средних суточных доз БРА (валсартана) в исследованных группах через 12 месяцев терапии были сопоставимы.

Всем пациентам исходно и через 12 месяцев лечения проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). Оценивались среднесуточное, дневное, ночное САД и ДАД, ПАД, индекс времени (ИВ) гипертонии, вариабельность (Var) САД и ДАД днем и ночью, величина и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) САД и ДАД, ЧСС. Определение суточных кривых выполнялось с использованием традиционной классификации суточного индекса (СИ), основанной на выраженности ночного снижения САД. Выделено 3 типа суточного колебания АД: «dipper» – нормальное снижение АД в ночные часы, $10\% < \text{СИ САД} < 20\%$; «non-dipper» – недостаточное снижение АД, $\text{СИ САД} < 10\%$ и «night-peaker» – устойчивое повышение ночного АД, $\text{СИ САД} < 0$ [11]. Больные с суточ-

Рис. 1. Дизайн исследования

АГ – артериальная гипертония, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ИИ – ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТД – тиазидоподобный диуретик, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЦУ АД – целевой уровень артериального давления

ным профилем АД «over-dipper» не включались в исследование в соответствии с дизайном работы.

Кроме того, оценивались основные среднесуточные показатели жесткости сосудистой стенки, включая ЦАД: скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) и PWVao, приведенной к ЧСС 75 уд/мин (PWVao пр.), время распространения отраженной волны (RWTГ) и RWTГ, приведенное к ЧСС 75 уд/мин (RWTГ пр.), индекс аугментации, нормированный по ЧСС 75 уд/мин (AIx пр.), индекс ригидности артерий (ASI) и максимальная скорость нарастания АД (dP/dt max), а также САД в аорте (САДао), ДАД в аорте (ДАДао), вариабельность САД и ДАД в аорте, ПАД в аорте (ПАДао), индекс аугментации в аорте (AIxao), амплификация пульсового давления (РРА), длительность периода изгнания (ED), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR).

Статистическая обработка полученной информации проводилась 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 $p < 0,05$.

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

* – $p < 0,05$ – достоверность различий степени изменения числа пациентов, достигших ЦУ АД.

Группа 1 – пациенты с АГ, перенесшие ТИА, получавшие ТД (утром) + БРА (утром), группа 2 – пациенты с АГ, перенесшие ТИА, получавшие ТД (утром) + БРА (утром и вечером), группа 3 – пациенты с АГ, перенесшие ИИ, получавшие ТД (утром) + БРА (утром), группа 4 – пациенты с АГ, перенесшие ИИ, получавшие ТД (утром) + БРА (утром и вечером).

Результаты

При сравнении исходных показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД в группах 1 и 2, а также 3 и 4 большинство параметров были сопоставимы (табл. 1).

Через 4 недели хронофармакотерапии ЦУ АД (<140/90 мм рт. ст.) регистрировался в 1-й группе у 34 (57,6%) человек, во 2-й – у 42 (73,7%), в 3-й – у 35 (58,3%) и в 4-й – у 42 (71,2%) пациентов (рис. 2). Через 8 недель

Рис. 3. Число пациентов до и через 12 месяцев лечения с суточным профилем «dipper» (А) и «non-dipper» (Б).

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

Таблица 1. Сравнение показателей суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД до назначения комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ, перенесших ОНМК

Показатель	Группа 1 (n=43) исходно	Группа 2 (n=55) исходно	p1-2	Группа 3 (n=47) исходно	Группа 4 (n=56) исходно	p3-4
САД ₂₄ , мм рт. ст.	142 (140-145)	145 (134-156)	н.д.	145 (132,5-154)	146 (136-165)	н.д.
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	76 (70-79)	89 (85-90)	0,03	78 (73-88,5)	90 (88-96)	0,04
ПАД, мм рт. ст.	60 (51-67)	59 (53-67)	н.д.	60 (53-69)	60 (58-74)	н.д.
ЧСС, уд/мин	69 (61-70)	66 (60-72)	н.д.	68 (60-70)	68 (60-78)	н.д.
САД _д , мм рт. ст.	144 (141-145)	146 (140-149)	н.д.	150 (132,5-154)	156 (146-165)	н.д.
ДАД _д , мм рт. ст.	74 (72-78)	82 (73-88)	0,043	78 (71-93,5)	84 (73-98)	н.д.
ИБ САД _д , %	42 (24-79)	60 (40-85)	0,03	69 (23-85)	71 (30-89)	н.д.
ИБ ДАД _д , %	41 (25-45)	41 (22-46)	н.д.	61 (20-84)	61 (22-87)	н.д.
ВарСАД _д , мм рт. ст.	14 (13-16)	16 (14-23)	н.д.	15,5 (12,5-18,5)	16 (14-23)	н.д.
ВарДАД _д , мм рт. ст.	12 (10-13)	13 (11-17)	н.д.	12,5 (11-14,5)	13 (11-19)	н.д.
САД _н , мм рт. ст.	124 (122-133)	131 (124-144)	0,045	144 (115,5-146)	148,5 (130-152)	н.д.
ДАД _н , мм рт. ст.	70 (63-75)	70 (61-82)	н.д.	74 (63-89,5)	82 (61-88)	н.д.
ИБ САД _н , %	38 (24-56)	61,5 (43-85,5)	0,01	63,5 (31-97,5)	66 (35-100)	н.д.
ИБ ДАД _н , %	27 (22-34)	29 (13-47)	н.д.	60 (28-82)	59 (24-85)	н.д.
ВарСАД _н , мм рт. ст.	12 (11-14)	14 (11-17)	н.д.	16,5 (12-37)	13 (10-17)	н.д.
ВарДАД _н , мм рт. ст.	11 (10-14)	10 (9-12)	н.д.	10,5 (8-12)	12 (9-15)	н.д.
ВУП САД, мм рт. ст.	37 (26-53)	32 (21-54)	н.д.	29,5 (23,5-57)	46 (34-59)	0,03
ВУП ДАД, мм рт. ст.	31 (23-37)	26 (18-38)	н.д.	30 (15-32)	28 (23-37,5)	н.д.
СУПСАД, мм рт. ст./ч	13 (12-16)	19 (5-24)	н.д.	21,5 (13-36)	24 (11-34)	н.д.
СУПДАД, мм рт. ст./ч	12 (10-13)	14 (10-32)	н.д.	12,4 (11,3-13,2)	18 (11-24)	0,04
<i>Значение показателей жесткости сосудистой стенки</i>						
PWV _{ао} , м/с	10 (9,7-10,4)	10,4 (9,8-10,8)	н.д.	12,4 (11,3-13,2)	12,5 (11,1-13,3)	н.д.
PWV _{ао} пр., м/с	9,7 (9,2-10,2)	9,9 (9,1-10,2)	н.д.	10,1 (9,7-11)	10,1 (9,8-11)	н.д.
RWTГ, мс	117 (98-124)	123 (117-125)	н.д.	118 (101-120)	117,5 (104-120)	н.д.
RWTГ пр., мс	128 (109-136)	133 (129-136)	н.д.	129 (112-132)	127 (113-131)	н.д.
AIx пр., %	-8 (-9-(-7))	-8 (-10-4)	н.д.	-7 (-9-4)	-7 (-9-5)	н.д.
ASI, мм рт. ст.	102 (94-109)	105 (100-120)	н.д.	144,5 (126-158)	144 (133-156)	н.д.
(dP/dt) max, мм рт. ст./с	543 (450-579)	549 (531-587)	н.д.	622,5 (589-650)	624 (579-650)	н.д.
<i>Значение показателей центрального давления в аорте</i>						
САД _{24ао} , мм рт. ст.	130 (121-133)	124 (120-140)	н.д.	136,5 (118-146)	142 (122-151)	н.д.
ДАД _{24ао} , мм рт. ст.	72 (65-77)	81 (68-82)	н.д.	72 (65-88)	86 (80-94)	н.д.
ПАД _{ао} , мм рт. ст.	50 (46-58)	51 (47-63)	н.д.	53 (39-66)	58 (47-70)	н.д.
AIx _{ао} , %	33 (22-49)	30 (26-42)	н.д.	34 (25,5-54)	38 (25-42)	н.д.
PPA, %	121 (117-130)	122 (120-126)	н.д.	122 (118-127)	123 (120,5-141)	н.д.
ED, мс	332 (309-384)	313 (305-389)	0,03	329 (304-341)	352 (325-407)	0,03
SEVR, %	130 (114-135)	125 (115-135)	н.д.	124 (120-137)	123,5 (105-126)	н.д.
ВарСАД _{ао} , мм рт. ст.	12 (11-15)	15 (13-17)	н.д.	12 (10-13)	13 (10-15)	н.д.
ВарДАД _{ао} , мм рт. ст.	14 (10-16)	12 (10-16)	н.д.	12 (10-14)	12 (10-16)	н.д.

p – достоверность различий между группами, н.д. – недостоверный.

терапии всем пациентам, не достигшим ЦУ АД, увеличилась доза валсартана. При проведении сравнительной оценки выявлена лучшая динамика достижения ЦУ АД во 2-й и 4-й группах по сравнению с 1-й и 3-й соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

Через 12 месяцев комбинированной АГТ отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение основных показателей СПАД, ригидности артерий и ЦАД во всех группах больных (табл. 2, 3), однако выраженность этих изменений в группах оказалась неравнозначной. Так, при выполнении сравнительного анализа степени изменения основ-

ных параметров СПАД, ригидности артерий и ЦАД на фоне лечения комбинацией тиазидоподобного диуретика утром и сартана дважды в сутки (утром и вечером) у пациентов с АГ, перенесших ТИА (группа 2), было выявлено более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ИВ САД и ДАД днем и ночью, ПАД, САД в ночные часы, Вар САД и ДАД в дневные и ночные часы, ВУП и СУП САД и ДАД. Кроме того, отмечалось более значимое уменьшение PWV_{ао}, PWV_{ао} пр., ASI, (dP/dt) max и увеличение RWTГ, RWTГ пр., а также уменьшение среднесуточных САД_{ао} и ДАД_{ао},

Таблица 2. Сравнительный анализ динамики показателей суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД через 12 месяцев на фоне хронофармакотерапии у пациентов с АГ, перенесших ТИА

Показатель	Группа 1 (n=43), исходно	Группа 1 (n=43), ТД утром + БРА утром	Δ %	Группа 2 (n=55), исходно	Группа 2 (n=55), ТД утром + БРА утром и вечером	Δ %	p Δ 1–2
САД ₂₄ , мм рт. ст.	142 (140-145)	139 (131-141)	-2,7*	145 (134-156)	123 (123-138)	-10,1*	0,01
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	76 (70-79)	75 (65-78)	-2,6*	89 (85-90)	78 (70-81)	-10,7*	0,01
ПАД, мм рт. ст.	60 (51-67)	56,5 (45,5-65)	-3,3*	59 (53-67)	44,5 (33,5-53)	-23,2*	0,001
ЧСС, уд./мин	69 (61-70)	67 (62-69)	-1,5*	66 (60-72)	63 (58-68)	-1,8*	н.д.
САД _д , мм рт. ст.	144 (141-145)	138,5 (131-141)	-3,2*	146 (140-149)	124,5 (122-135)	-11,4*	0,01
ДАД _д , мм рт. ст.	74 (72-78)	72 (70-76)	-2,7*	82 (73-88)	76 (68,5-78,5)	-7,0*	0,02
ИБ САД _д , %	42 (24-79)	41 (15-69)	-4,2*	60 (40-85)	45 (31-56)	-27,7*	0,001
ИБ ДАД _д , %	41 (25-45)	37 (21-41)	-4,8*	41 (22-46)	30 (20-34)	-28,6*	0,001
ВарСАД _д , мм рт. ст.	14 (13-16)	12 (11-15)	-7,6*	16 (14-23)	11 (10-14)	-31,3*	0,001
ВарДАД _д , мм рт. ст.	12 (10-13)	9,5 (9-11,5)	-10,0*	13 (11-17)	10 (7,5-11,5)	-12,5*	0,04
САД _н , мм рт. ст.	124 (122-133)	121 (117,5-131,5)	-2,4*	131 (124-144)	121,5 (115-128)	-8,9*	0,01
ДАД _н , мм рт. ст.	70 (63-75)	68 (57,5-72)	-3,0*	70 (61-82)	64 (68-75)	-6,6*	н.д.
ИБ САД _н , %	38 (24-56)	36 (22-50)	-5,3*	61,5 (43-85,5)	45 (32,5-56)	-27,8*	0,001
ИБ ДАД _н , %	27 (22-34)	24 (20-31)	-8,2*	29 (13-47)	20,5 (8,5-32)	-28,7*	0,001
ВарСАД _н , мм рт. ст.	12 (11-14)	10 (9-13)	-10,0*	14 (11-17)	11 (9-11)	-28,6*	0,001
ВарДАД _н , мм рт. ст.	11 (10-14)	9 (6-11)	-10,0*	10 (9-12)	9 (5,5-11)	-15,4*	0,01
ВУП САД, мм рт. ст.	37 (26-53)	35 (23-51)	-4,3*	32 (21-54)	27,5 (16-49,5)	-16,7*	0,001
ВУП ДАД, мм рт. ст.	31 (23-37)	29 (22-32)	-5,4*	26 (18-38)	18,5 (13,5-33,5)	-24,4*	0,001
СУП САД, мм рт. ст./ч	13 (12-16)	12 (11-15)	-10,0*	19 (5-34)	14 (7-23)	-28,1*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	12 (10-13)	8,5 (4-13)	-11,1*	14 (10-32)	10 (6,5-18)	-33,3*	0,001
<i>Значения показателей жесткости сосудистой стенки</i>							
PWV _{ao} , м/с	10 (9,7-10,4)	9,2 (9-10)	-4,5*	10,4 (9,8-10,8)	9 (8,6-9,7)	-12,2*	0,01
PWV _{ao} пр., м/с	9,7 (9,2-10,2)	9,5 (9-9,8)	-2,1*	9,9 (9,1-10,2)	8,2 (8-8,7)	-13,0*	0,001
PWTT, мс	117 (98-124)	118 (99-126)	1,5*	122 (117-125)	140 (135-145)	12,9*	0,001
PWTT пр., мс	128 (109-136)	130 (111-140)	2,2*	133 (129-136)	148 (145-155)	10,6*	0,01
AIx пр., %	-8 (-9-(-7))	-9 (-10-(-8))	9,0*	-8 (-10-(-4))	-12 (-15-(-10))	20,0*	0,001
ASI, мм. рт. ст.	102 (94-109)	101 (92-107)	-1,9*	105 (101-120)	89 (81-111)	-12,8*	0,001
(dP/dt) max, мм рт. ст./с	543 (450-579)	500 (432-566)	-3,0*	549 (531-587)	435 (412-455)	-18,5*	0,001
<i>Значения показателей центрального артериального давления</i>							
САД _{24ao} , мм рт. ст.	130 (121-133)	127 (120-130)	-2,3*	124 (120-140)	118 (111-128)	-10,0*	0,01
ДАД _{24ao} , мм рт. ст.	72 (65-77)	70 (63-77)	-2,7*	81 (68-82)	70 (60-76)	-7,3*	0,03
ПАД _{ao} , мм рт. ст.	50 (46-58)	47 (42-57)	-4,3*	51 (47-63)	44 (34-57,5)	-14,3*	0,01
AIx _{ao} , %	33 (22-49)	32 (19-45)	-9,1*	30 (26-42)	25 (21-32)	-20,0*	0,001
PPA, %	121 (117-130)	120 (116,5-123,5)	-1,6*	122 (120-126)	115 (112,5-117,5)	-6,5*	0,01
ED, мс	332 (309-384)	331 (300-345)	-2,7*	313 (305-389)	299,5 (239,5-303,5)	-9,8*	0,01
SEVR, %	130 (114-135)	134 (118-138)	2,5*	125 (115-135)	140 (135-150)	11,5*	0,001
ВарСАД _{ao} , мм рт. ст.	12 (11-15)	11 (10-13)	-9,1*	15 (13-17)	10 (7-11)	-36,4*	<0,001
ВарДАД _{ao} , мм рт. ст.	14 (10-16)	11 (9-14)	-10*	12 (10-16)	9 (5-11)	-28,6*	0,001

Δ% – разница (в %) между показателями до и через 12 месяцев лечения;

p Δ1–2 – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 12 месяцев терапии между группой 1и группой 2,

* – p<0,05 – достоверность различий степени изменения показателей до и через 12 месяцев лечения.

ПАД_{ao}, AIx_{ao}, ED, Вар САД_{ao} и ДАД_{ao}, увеличение SEVR, чем у больных АГ с ТИА на фоне лечения комбинацией индапамид ретард и валсартан утром, группа 1 (табл. 2). Вместе с тем сравнительный анализ степени изменения основных показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД, на фоне комбинированной АГТ, включающей тиазидоподобный диуретик утром

и БРА дважды в сутки (утром и вечером перед сном) у больных АГ, перенесших ИИ (группа 4), также показал более значимую положительную динамику изменения среднесуточных, дневных САД и ДАД, ИВ САД и ДАД днем и ночью, ПАД, САД и ДАД в ночные часы, Вар САД и ДАД днем и ночью, ВУП и СУП САД и ДАД, PWV_{ao}, PWV_{ao} пр., ASI, (dP/dt) max, RWTT, RWTT пр., САД_{ao}

Таблица 3. Сравнительный анализ динамики показателей суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД через 12 месяцев на фоне хронофармакотерапии у пациентов с АГ, перенесших ИИ

Показатель	Группа 3 (n=47), исходно	Группа 3 (n=47), ТД утром + БРА утром	Δ %	Группа 4 (n=56), исходно	Группа 4 (n=56), ТД утром + БРА утром и вечером	Δ %	p Δ 3-4
САД ₂₄ , мм рт. ст.	145 (132,5-154)	139,5 (132,5-149)	-3,7*	146 (136-165)	125 (120-126)	-19,3*	0,001
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	78 (73-88,5)	76 (68-80)	-4,1*	90 (88-96)	68,5 (61-76)	-29,4*	0,001
ПАД, мм рт. ст.	60 (53-69)	54 (46-62,5)	-7,5*	60 (58-74)	45 (43-52)	-39,9*	0,001
ЧСС, уд/мин	68 (60-70)	66 (61-69)	-1,6*	68 (60-78)	65 (60-68)	-1,7*	н.д.
САД _д , мм рт. ст.	150 (132,5-154)	140 (132,5-150,5)	-6,7*	156 (146-165)	125 (121-133)	-24,2*	0,001
ДАД _д , мм рт. ст.	78 (71-93,5)	76 (68,5-88,5)	-3,8*	84 (73-98)	68 (61,5-74)	-30,1*	0,001
ИБ САД _д , %	69 (23-85)	63,5 (17,5-78,5)	-5,9*	71 (30-89)	27 (19-35)	-54,3*	0,002
ИБ ДАД _д , %	61 (20-84)	56 (16-77)	-8,2*	61 (22-87)	19 (12-41)	-66,7*	0,001
ВарСАД _д , мм рт. ст.	15,5 (12,5-18,5)	13,5 (11-16,5)	-10,3*	16 (14-23)	11 (10-12)	-37,2*	0,001
ВарДАД _д , мм рт. ст.	12,5 (11-14,5)	10 (9-11,5)	-16,8*	13 (11-19)	9 (7-11)	-37,1*	0,001
САД _н , мм рт. ст.	144 (115,5-146)	137 (110-144)	-2,3*	148,5 (130,5-152)	123 (115-124,5)	-26,6*	0,001
ДАД _н , мм рт. ст.	74 (63-89,5)	70 (63-88)	-3,4*	82 (61-88)	68 (63-73)	-24,5*	0,001
ИБ САД _н , %	63,5 (31-97,5)	55 (15-70,5)	-9,2*	66 (35-100)	20 (17-30)	-59,1*	0,001
ИБ ДАД _н , %	60 (28-82)	54 (14-68)	-8,0*	59 (24-85)	19 (9,5-38)	-54,3*	0,001
ВарСАД _н , мм рт. ст.	16,5 (12-37)	15 (11-33)	-9,9*	13 (10-17)	9 (7-11)	-28,8*	0,001
ВарДАД _н , мм рт. ст.	10,5 (8-12)	8,5 (8-10,5)	-11,1*	12 (9-15)	7 (6-9)	-26,7*	0,002
ВУП САД, мм рт. ст.	29,5 (23,5-57)	29 (22-52,5)	-7,5*	46 (34-59)	30 (15,5-43)	-30,1*	0,001
ВУП ДАД, мм рт. ст.	20 (15-32)	18 (12,5-25)	-10,4*	28 (23-37,5)	15,5 (12,5-25)	-36,1*	0,001
СУП САД, мм рт. ст./ч	21,5 (13-36)	15 (8-34)	-21,4*	24 (11-34)	10,5 (10-16)	-40,2*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	17,5 (12,5-25)	15,5 (8,5-21)	-13,8*	18 (11-24)	6 (5-12,5)	-44,4*	0,001

Значения показателей жесткости сосудистой стенки

PWV _{ao} , м/с	12,4 (11,3-13,2)	11,3 (10,4-12)	-4,9*	12,5 (11,1-13,3)	9 (8,1-9,5)	-30,1*	0,001
PWV _{ao} пр., м/с	10,1 (9,7-11)	9,5 (9-10)	-4,0*	10,1 (9,8-11)	8,6 (8,2-9,4)	-19,1*	0,001
PWT _г , мс	118 (101-120)	121 (105-129)	1,8*	117,5 (104-120)	136 (118-145)	16,3*	0,001
PWT _г пр., мс	129 (112-132)	132 (119-140)	5,4*	127 (113-131)	147 (142-151)	15,1*	0,001
AIx пр., %	-7 (-9-4)	-9 (-11-3)	9,1*	-7 (-9-5)	-13 (-16-(-10))	22,2*	0,001
ASI, мм. рт. ст.	144,5 (126-158)	139 (121-150,5)	-3,3*	144 (133-156)	125 (119-137)	-13,5*	0,002
(dP/dt) max, мм рт. ст./с	622,5 (589-650)	600 (564-621)	-3,1*	624 (579-650)	510,5 (489-534)	-17,2*	0,001

Значения показателей центрального аортального давления

САД _{24ao} , мм рт. ст.	136,5 (118-146)	130 (116-132)	-4,4*	142 (122-151)	120,5 (111-123,5)	-17,1*	0,001
ДАД _{24ao} , мм рт. ст.	72 (65-88)	70 (66-86)	-3,5*	86 (80-94)	67 (58-70)	-23,4*	0,001
ПАД _{ao} , мм рт. ст.	53 (39-66)	49 (39-60)	-4,9*	58 (47-70)	45 (33-51)	-20,3*	0,001
AIx _{ao} , %	34 (25,5-41)	33 (21-40)	-10,3*	38 (25-42)	23 (17-30)	-28,1*	0,001
PPA, %	122 (118-127)	120 (114-123)	-2,6*	123 (120,5-141)	115 (101,5-121)	-12,9*	0,003
ED, мс	329 (304-341)	310 (295-325)	-8,7*	352 (325-407)	208 (200-223)	-41,3*	0,001
SEVR, %	124 (120-137)	135 (127-150)	5,6*	123,5 (105-126)	142 (123-154)	17,7*	0,001
ВарСАД _{ao} , мм рт. ст.	12 (10-13)	11 (9-11)	-9,1*	13 (10-15)	6 (5-8)	-40,9*	0,002
ВарДАД _{ao} , мм рт. ст.	12 (10-14)	11 (9,5-13)	-12,1*	12 (10-16)	6 (4-7,5)	-50,0*	0,001

Δ% – разница (в %) между показателями до и через 12 месяцев лечения;

p Δ3-4 – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 12 месяцев терапии между группой 3 и группой 4,

* – p<0,05 – достоверность различий степени изменения показателей до и через 12 месяцев лечения.

и ДАД_{ao}, ПАД_{ao}, AIx_{ao}, ED, Вар САД_{ao} и ДАД_{ao}, SEVR, чем у больных АГ с ИИ на фоне лечения комбинацией индапамид ретард и валсартан утром, группа 3 (табл. 3). Кроме того, на фоне фармакотерапии во всех группах наблюдалось увеличение числа пациентов с нормализовавшимся СПАД (тип «dipper») и уменьшение числа больных с патологическим СПАД (тип «non-

dipper») (рис. 3). При выполнении сравнительного анализа было выявлено, что через 12 месяцев комбинированной АГТ нормализовавшийся СПАД достоверно чаще определялся между 2-й и 1-й (p=0,01), 4-й и 3-й (p=0,0004) группами. Патологический СПАД «night-reaker» исходно регистрировался у единичных пациентов во всех группах: в 1-й – у 2, во 2-й – у 1, в 3-й – у 1,

в 4-й – у 2 человек и после 12 месяцев хронофармакотерапии не определялся.

Таким образом, на фоне комбинированной АГТ с использованием различных вариантов режима дозирования препаратов в течение суток у пациентов с АГ, перенесших ТИА или ИИ, отмечалось достоверное улучшение основных параметров СПАД, ЦАД и уменьшение ригидности артерий, а также увеличивалось число пациентов со СПАД «dipper». Однако достижение ЦУ АД через 8 недель АГТ наблюдалось достоверно чаще в группах с двукратным назначением сартана (группа 2 и группа 4) по сравнению с группами, где сартан назначался только утром (группа 1 и группа 3). Важно, что двукратный прием БРА и тиазидоподобного диуретика утром обеспечивал достоверно более выраженные позитивные изменения показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ с ТИА или ИИ, чем утренний прием сартана в комбинации с диуретиком.

Обсуждение

Хронофармакотерапевтический подход, включающий утреннее назначение тиазидоподобного диуретика и двукратный прием сартана, показал лучшую динамику изменения параметров СПАД, ригидности артерий и ЦАД, а также более позитивный результат в достижении физиологического СПАД, чем назначение БРА и тиазидоподобного диуретика только в утренние часы больным АГ, перенесшим ТИА или ИИ. Такой результат можно объяснить с нескольких позиций. В первую очередь следует обратить внимание на то, что во всех группах до начала комбинированной АГТ преобладающим СПАД был «non-dipper». Известно, что недостаточное снижение АД в ночные часы свидетельствует о чрезмерной активности симпатической нервной системы (СНС) и, как следствие, гиперактивности РААС ночью [10, 12]. В связи с этим можно предположить, что назначение БРА дважды в сутки (утром и вечером перед сном) способствовало равномерному в течение суток, включая ночные часы, подавлению гиперактивности РААС и СНС, и, как следствие, привело к оптимизации СПАД, показателей ЦАД, жесткости сосудистой стенки. Во-вторых, позитивный эффект назначения сартана дважды в сутки по сравнению с утренним приемом препарата, скорее всего, связан с относительно коротким периодом полувыведения (конечный период полувыведения валсартана равен 6 часам) [7]. Следовательно, двукратное назначение БРА (утром и вечером перед сном) привело к более стабильному и выраженному антигипертензивному эффекту, обусловленному равномерным в течение суток подавлением активности РААС и, как следствие, к более стойкому проявлению органопротективных свойств препарата (кардио-, церебропротекция, восстановление

функции эндотелия и др.) [12]. Кроме того, валсартан, помимо антигипертензивного эффекта, также обладает органопротективными свойствами, в частности, церебропротективными. За счет блокады рецепторов АП 1-го типа и активации рецепторов 2-го типа валсартан способствует уменьшению зоны поражения головного мозга при инсульте, что объясняется уменьшением окислительного стресса, процессов воспаления сосудистой стенки, апоптоза нейронов и улучшением мозгового кровотока [13]. По-видимому, такой механизм косвенно способствовал изменению ритмики секреции гормона эпифиза – мелатонина [14]. Установлено, что при ИИ нарушается суточный ритм выработки мелатонина, а именно отсутствует подъем этого гормона в плазме крови в ночные часы [15]. Возможно, улучшение мозгового кровообращения, включая эпифизарную область, на фоне приема валсартана привело к нормализации суточного колебания выработки мелатонина и его повышению в ночные часы [16]. Кроме того, известно, что мелатонин обладает вазодилатирующими свойствами, связанными с увеличением выработки оксида азота эндотелием, снижением концентрации катехоламинов плазмы крови, и обеспечивает развитие противовоспалительного, антиоксидантного эффектов [16]. Скорее всего, данный эффект в совокупности с ангиопротективными свойствами валсартана привел к большей позитивной динамике изменения параметров жесткости сосудистой стенки и ЦАД в группах больных АГ, получавших сартан дважды в сутки (утром и вечером) в комбинации с тиазидоподобным диуретиком.

Заключение

Таким образом, на фоне комбинированной АГТ с использованием хронофармакотерапевтического подхода отмечалось достоверное улучшение основных показателей СПАД, ЦАД и уменьшение жесткости артерий во всех группах больных. Однако двукратный прием валсартана в комбинации с утренним назначением индапамида ретард в группах пациентов с ТИА или ИИ способствовал более частому достижению ЦУ АД, нормализации СПАД, а также более выраженному снижению основных параметров СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с применением препаратов только в утренние часы. Таким образом, хронофармакологический подход в назначении валсартана дважды в сутки в комбинации с тиазидоподобным диуретиком утром является эффективным способом оптимизации СПАД, уменьшения жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ, перенесших ТИА или ИИ. Такой вариант лечения можно рекомендовать для профилактики сосудистых заболеваний головного мозга у данной категории пациентов.

Конфликт интересов не заявлен.

Список сокращений: АГТ – антигипертензивная терапия, БРА – блокатор рецепторов АП, Вар – вариабельность, ВУП – величина утреннего подъема, ДАД_{ао} – ДАД в аорте, ИВ – индекс времени, ИИ – ишемический инсульт, НД – недостоверно, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПАД – пульсовое АД, ПАД_{ао} – пульсовое АД в аорте, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД_{ао} – САД в аорте, СИ – суточный индекс, СНС – симпатическая нервная система, СПАД – суточный профиль АД, СМАД – суточное мониторирование АД, СУП – скорость утреннего подъема, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЦАД – центральное аортальное давление, ЦУ – целевой

уровень, А₁хао – индекс аугментации в аорте, ED – длительность периода изгнания, PPA – амплификация пульсового давления, SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока, А₁х пр. – индекс аугментации, нормированный по ЧСС=75 ударов в минуту, ASI – индекс ригидности артерий, (dP/dt) max – максимальная скорость нарастания АД, PWV_{ао} – скорость распространения пульсовой волны в аорте, PWV_{ао} пр. – скорость распространения пульсовой волны в аорте, приведенная к ЧСС=75 ударов в минуту, RWTГ – время распространения отраженной волны, RWTГ пр. – время распространения отраженной волны, приведенное к ЧСС=75 ударов в минуту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Soliman RH, Oraby MI, Fathy M, Essam AM. Risk factors of acute ischemic stroke in patients presented to Beni-Suef University Hospital: prevalence and relation to stroke severity at presentation. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2018;54(1). DOI: 10.1186/s41983-018-0012-4
2. Shu J-E, Ying M-L, Chen X-R, Hua J-J, Fu J-T, Xia X-M et al. Prognostic value of high-resolution magnetic resonance imaging in evaluating carotid atherosclerotic plaque in patients with ischemic stroke: *Medicine*. 2017;96(45):e8515. DOI: 10.1097/MD.00000000000008515
3. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study: *Journal of Hypertension*. 2010;28(2):384–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333d228
4. Kwarciany M, Gąsecki D, Kowalczyk K, Rojek A, Laurent S, Boutouyrie P et al. Acute hypertensive response in ischemic stroke is associated with increased aortic stiffness. *Atherosclerosis*. 2016;251:1–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.027
5. Гераскина Л. А., Фоныкин А. В. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы Клинической и экспериментальной неврологии*. 2009;3(2):4–8. [Geraskina L. A., Fonyakin A. V. Endothelial function, elastic properties of the vascular wall in hypertensive ischemic cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009;3(2):4–8.]
6. Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Барыкина И. Н. Центральное Давление В Аорте Как Мишень Для Антигипертензивной терапии. *Фарматека*. 2011;(20):30–7. [Nedogoda S. V., Ledyeva A. A., Chumachek E. V., Barykina I. N. Central pressure in the aorta as a target for antihypertensive therapy. *Pharmateka*. 2011;20:30–7.]
7. Зырянов С. К., Бутранова О. И. Антигипертензивная терапия: от клинической фармакологии до клинического результата. Или что важно знать, выбирая антигипертензивный препарат. *Сердце: Журнал Для Практикующих Врачей*. 2017;16(4):286–96. [Zyryanov S. K., Butranova O. I. Antihypertensive therapy: From clinical pharmacology to clinical outcome. Or what is important to know when choosing an antihypertensive drug. *Russian Heart Journal*. 2017;16(4):286–96.]
8. Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Ополская С. В. 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. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(4):56–66. [Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Opolskaya S. V. Comparison of influence of drug intake on 24 hour blood pressure? Central aortic pressure and vascular wall stiffness in systemic hypertension patients with ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(4):56–66.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-4-56-66
9. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy Improves Blood Pressure Control and Reverts the Nondipper Pattern in Patients with Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):69–76. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096933
10. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes. *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(6):773–90. PMID: 25341856
11. Котовская Ю. В., Семагина И. М., Кобалава Ж. Д. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторировании у больных нелеченой артериальной гипертензией. *Артериальная Гипертензия*. 2015;21(6):567–76. [Kotovskaya Yu. V., Semagina I. M., Kobalava Zh. D. 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.]
12. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Covelio M, Mojón A et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan: *Journal of Hypertension*. 2005;23(10):1913–22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000182522.21569.c5
13. Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А. Выбор блокатора ангиотензиновых рецепторов на разных этапах сердечнососудистого континуума. *Кардиология*. 2017;57(10):45–55. [Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A. Choice of Angiotensin Receptor Blocker at Various Stages of the Cardiovascular Continuum. *Kardiologiya*. 2017;57(10):45–55.]. DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10042
14. Леонова М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. *Медицинский Совет*. 2014;(17):66–71. [Leonova M. V. Clinical pharmacology of AT II receptor blockers: valsartan. *Medical Council*. 2014;17:66–71.]
15. Левин Я. И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. *РМЖ*. 2008;16(26):1732–4. [Levin Ya. I. Melatonin and cerebrovascular diseases. *RMJ*. 2008;16(26):1732–4.]
16. Недогода С. В., Смирнова В. О., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В. 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. [Nedogoda S. V., Smirnova V. O., Barykina I. N., Salasyuk A. S., Khripaeva V. Yu., Palashkin R. V., Popova E. A. 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.]

Материал поступил в редакцию 18/06/2018