

*Н.М. Азарков^{1,2}, О.А. Осипова^{2,3}, А.Е. Копылов⁴, Е.Н. Коровин⁵,
А.А. Титов¹, Д.Р. Шмарова¹, М.В. Алымова¹*

ХРОНОТЕРАПИЯ ТЕЛМИСАРТАНОМ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

¹ Юго-Западный государственный университет, 305040, Курск, ул. 50 лет Октября, 94, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, пр. Победы, 85;

³ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; ⁴ Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза им. академика С.Н. Федорова», 392000, Тамбов, Рассказовское шоссе, 1; ⁵ Воронежский государственный технический университет, 394006, Воронеж, ул. 20-летия Октября, 84

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из распространённых жизнеугрожающих заболеваний, адекватный контроль которого во многом достигается антигипертензивными препаратами, в том числе применением телмисартана. Цель исследования — оценка влияния хронотерапии телмисартаном на параметры суточного мониторирования АД в дневные и ночные часы у пожилых пациентов с АГ. Исследование базировалось на комплексном обследовании 150 пациентов 60–74 лет, страдающих АГ, которых разделили на две группы — основную ($n=76$) и контрольную ($n=74$). Пациенты с АГ в основной группе получали телмисартан в дозе 80 мг/сут в вечернее время (20.00–22.00 ч), а в контрольной — утром в той же дозе (80 мг/сут). Перед лечением, через 3 и 6 мес пациентам обеих групп выполняли суточное мониторирование АД монитором «BPLab Мн СДП-3». Установлено, что вечерний приём телмисартана в дозе 80 мг/сут оказывает более существенное влияние, чем утренний приём той же дозы, на показатели суточного мониторирования САД и ДАД в вечернее время, индекс времени САД в вечерние часы. Хронотерапия телмисартаном у пожилых пациентов с АГ эффективнее нормализует суточный профиль АД с переводом «non-dipper» в «dipper», снижает гипертензивную нагрузку и способствует достижению целевого уровня АД.

Ключевые слова: хронотерапия, телмисартан, суточный профиль, артериальное давление, пожилые пациенты, суточное мониторирование артериального давления

Сформировавшийся неэпидемический тип заболеваемости и смертности взрослого и пожилого населения во многих странах детерминирован преимущественно артериальной гипертензией (АГ), поражающей около 80% людей старше 70 лет [15]. Такая тенденция будет продолжаться в течение следующих нескольких десятилетий из-за происходящих современных демографических процессов,

ассоциированных со старением населения [2, 3, 8]. АГ считается общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых и почечных заболеваний и развития ряда жизнеугрожающих осложнений у пациентов пожилого возраста (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, деменция, сердечная и почечная недостаточность) даже при незначительном повышении АД и выступает ведущей причиной расходов здравоохранения на лечение АГ и ее осложнений, достигающих в Европейском союзе почти 25% [10]. В связи с этим актуален поиск новых способов антигипертензивной терапии, одним из которых справедливо называется хронотерапевтический подход. Он предусматривает применение антигипертензивных препаратов в вечернее время или перед сном, что соответствует общепринятому пониманию хронотерапии [5, 6, 13, 18], учитывающей колебания активности регуляторных систем в течение суток [12, 14].

Известно, что у пациентов с АГ, в том числе пожилого возраста, достаточно часто регистрируют недостаточное снижение АД в ночные часы [7], что подчёркивает важность приёма телмисартана в вечерние, а не в утренние часы. Это особенно важно, так как именно в ночные часы чаще всего у пожилых происходят сердечно-сосудистые осложнения.

Терапия телмисартаном пожилых пациентов с АГ отражена в единичных исследованиях, посвященных преимущественно оценке утреннего приема препарата в снижении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов обсуждаемой патологии [11, 12]. Однако сравнительную эффективность и влияние вечернего и утреннего приема телмисартана на параметры суточного мониторирования АД у пациентов пожилого возраста не исследовали.

Цель исследования — оценка влияния хронотерапии телмисартаном на параметры суточного мониторинга АД в дневные и ночные часы у пожилых пациентов с АГ.

Материалы и методы

Исследование базировалось на комплексном клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании 150 пациентов 60–74 лет, страдающих АГ, и включённых в анализ. Критерии включения: неосложнённая АГ I–II степени с акрофазой АД (время достижения максимального САД в течение суток) в вечерние часы (20.00–22.00 ч), возраст пациентов не менее 60 лет и не более 74 лет, отсутствие предшествующей систематической антигипертензивной терапии перед включением в исследование за несколько дней. Пациенты со средней продолжительностью АГ более 5 лет составили 23,8%, не завершившие в полном объёме гипотензивную терапию по различным причинам — 5,2%. Критерии исключения: клинические проявления ИБС; метаболический синдром; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; систематическая антигипертензивная терапия; возраст менее 60 лет и старше 74 лет; перенесённые за последние полгода инфаркт миокарда, различные формы инсульта; хронические заболевания печени и почек; ХСН III–IV ФК; симптоматическая АГ; противопоказания к назначению телмисартана; психические заболевания, синдром старческой астении.

АГ диагностировали в соответствии с критериями, изложенными в клинических рекоменда-

циях «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.) [1].

Пациенты были рандомизированы на две клинические группы методом случайного отбора (табл. 1). В основную группу были включены 76 человек с АГ, которые получали телмисартан в вечернее время (20.00–22.00 ч) в суточной дозе 80 мг (хронотерапевтический приём).

Контрольная группа представлена 74 пациентами пожилого возраста с АГ, принимавшими телмисартан в той же дозировке (80 мг/сут) в утренние часы (традиционное лечение). По основным клиническим характеристикам обследуемые группы существенно не различались. Так, возраст пациентов основной и контрольной групп статистически значимо не различался. Аналогичный вывод относится к длительности АГ, степени АГ и распределению по полу.

Суточное мониторирование АД осуществляли до начала лечения, через 3 и 6 мес в течение 48 ч монитором «ВРLab Мн СДП-3» (ООО «Петр Телегин», Россия). Вариабельность САД и ДАД рассчитывали по коэффициенту вариации для значений САД и ДАД, а индекс времени — как процент времени, в течение которого уровень САД и ДАД превышал референсные параметры.

Исследование осуществляли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) после получения письменного согласия пациентов на участие в исследовании.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследования, М±SE

Параметр	Основная группа, n=76	Контрольная группа, n=74	p
Возраст, лет	71,2±2,5 ДИ=69,3–74,8	69,8±2,3 ДИ=66,4–72,6	0,581
Пол			0,932
мужчины	n=36; f=47,4% ДИ=45,2–49,8%	n=32; f=43,2% ДИ=41,1–46,8%	
женщины	n=40; f=52,6% ДИ=49,1–56,2%	n=42; f=56,8% ДИ=53,4–59,3%	0,861
Длительность АГ, лет	5,4±0,6 ДИ=5,1–5,8	4,9±0,5 ДИ=4,3–5,4	0,653
Степень АГ			0,647
I	n=32; f=42,1% ДИ=38,4–45,6%	n=29; f=39,2% ДИ=34,8–41,5%	
II	n=44; f=57,9% ДИ=51,4–60,2%	n=45; f=60,8% ДИ=57,1–64,5%	0,994
Офисное АД, мм рт. ст.			
САД	163,4±3,4	161,6±3,3	0,482
ДАД	98,2±2,6	96,3±2,7	0,518

При обработке полученных результатов использовали программу Statistica 10.0. При анализе результатов рассчитывали средние арифметические, относительные величины, 95% ДИ и стандартное отклонение. Для сравнения рядов значений «исходно», «через 3 мес» и «через 6 мес» и внутри каждой группы использовали парный критерий Вилкоксона, а для сравнения между группами — двухвыборочный критерий Манна—Уитни. Величины $\rho_{1,2}$ и $\rho_{4,5}$ отражают уровни значимости для изменения рассматриваемых показателей после 3 мес курса лечения по сравнению с начальными, соответственно для основной и контрольной групп; $\rho_{1,4}$ — это значимость различий показателей между группами на начало исследования; $\rho_{2,3}$ и $\rho_{5,6}$ — значимость различий в основной и контрольной группах через 3 и 6 мес терапии; $\rho_{3,6}$ — значимость различий между группами через 6 мес исследования. Множественность сравнений проведена с поправкой Бонферрони. Для вычисления точных ДИ для относительных величин (долей) использовали программу LePAC. При статистическом анализе всех параметров суточного мониторинга АД, в том числе индекса времени САД и ДАД, для сравнения исходных значений, через 3 мес и через 6 мес использовали парный критерий Вилкоксона, а между группами — критерий Манна—Уитни. Статистически значимым принимали различие $\rho < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнение эффективности влияния хронотерапии телмисартаном с утренним (традиционным) приёмом телмисартана на параметры суточного мониторинга АД в дневные часы у пациентов пожилого возраста, страдающих АГ, выявило, что применение препарата в вечернее время является более существенным по ряду показателей (табл. 2). Так, вечерний приём телмисартана обладает статистически значимым преимуществом через 3 и 6 мес наблюдения по отношению к утреннему приёму этого препарата по снижению уровня САД, ДАД, индексу времени САД и ДАД и вариабельности САД. Вместе с тем, не установлено существенных различий в изменении вариабельности ДАД и ЧСС в дневной период при реализованных вариантах антигипертензивного лечения телмисартаном.

Анализ динамики показателей суточного мониторинга АД в ночное время через 3 и 6 мес на фоне воздействия вечернего и утреннего приёма телмисартана у пожилых пациентов с АГ показал более выраженное позитивное изменение в основной, нежели в контрольной группе (табл. 3). При вечернем приёме телмисартана через 3 мес и к моменту завершения наблюдения статистически значимо снизились величины САД и ДАД, чего не отмечали при утреннем приёме. Превосходство хронотерапии телмисартаном обнаружено и по ве-

Таблица 2

Параметры суточного мониторинга АД в дневные часы у пациентов 60–74 лет с артериальной гипертензией, $M \pm SE$

Показатель	Вечерний приём телмисартана, n=76			Утренний приём телмисартана, n=74		
	исходно (1)	через 3 мес (2)	через 6 мес (3)	исходно (4)	через 3 мес (5)	через 6 мес (6)
САД, мм рт.ст.	161,3±3,1 $p_{1,2}=0,0011$	134,7±3,2 $p_{2,3}=0,3124$	130,8±3,1 $p_{3,6}=0,0014$	158,7±3,3 $p_{1,4}=0,682$	144,5±2,9 $p_{4,5}=0,013$	142,6±3,0 $p_{4,6}=0,011$
ДАД, мм рт.ст.	102,5±2,7 $p_{1,2}=0,0012$	86,7±2,1 $p_{2,3}=0,224$	84,2±1,8 $p_{3,6}=0,0013$	99,4±2,4 $p_{1,4}=0,649$	92,4±2,0 $p_{4,5}=0,015$	93,9±2,1 $p_{4,6}=0,014$
Индекс времени, %						
САД	56,8±3,4 $p_{1,2}=0,0014$	40,2±2,8 $p_{2,3}=0,196$	41,4±3,0 $p_{3,6}=0,0014$	60,2±3,6 $p_{1,4}=0,489$	46,4±2,7 $p_{4,5}=0,013$	45,6±2,4 $p_{4,6}=0,014$
ДАД	42,3±2,7 $p_{1,2}=0,0012$	18,4±2,2 $p_{2,3}=0,208$	19,8±2,3 $p_{3,6}=0,0012$	40,1±2,6 $p_{1,4}=0,602$	32,7±1,9 $p_{4,5}=0,024$	31,2±2,1 $p_{4,6}=0,010$
Вариабельность, мм рт.ст.						
САД	24,4±1,5 $p_{1,2}=0,013$	10,2±0,8 $p_{2,3}=0,314$	11,8±0,9 $p_{3,6}=0,014$	23,8±1,3 $p_{1,4}=0,415$	18,5±1,2 $p_{4,5}=0,032$	17,4±1,1 $p_{4,6}=0,013$
ДАД	19,5±1,3 $p_{1,2}=0,014$	11,9±1,3 $p_{2,3}=0,176$	11,2±1,2 $p_{3,6}=0,413$	18,7±1,2 $p_{1,4}=0,695$	17,5±1,4 $p_{4,5}=0,724$	16,3±1,3 $p_{4,6}=0,607$
ЧСС, уд/мин	78,6±1,4 $p_{1,2}=0,287$	76,7±1,2 $p_{2,3}=0,238$	75,4±1,1 $p_{3,6}=0,452$	80,4±1,2 $p_{1,4}=0,786$	75,3±0,9 $p_{4,5}=0,329$	76,2±1,0 $p_{4,6}=0,483$

Параметры суточного мониторинга АД в ночное время у пациентов 60–74 лет с артериальной гипертензией, М±SE

Показатель	Вечерний приём телмисартана, n=76			Утренний приём телмисартана, n=74		
	исходно (1)	через 3 мес (2)	через 6 мес (3)	исходно (4)	через 3 мес (5)	через 6 мес (6)
САД, мм рт. ст.	139,2±2,3 <i>p</i> _{1,2} =0,0013	127,9±2,2 <i>p</i> _{2,3} =0,026	125,6±2,1 <i>p</i> _{3,6} =0,0012	137,5±2,4 <i>p</i> _{1,4} =0,582	133,2±2,2 <i>p</i> _{4,5} =0,415	134,3±2,3 <i>p</i> _{4,6} =0,524
ДАД, мм рт. ст.	93,4±2,0 <i>p</i> _{1,2} =0,0012	84,5±1,9 <i>p</i> _{2,3} =0,018	81,5±1,7 <i>p</i> _{3,6} =0,0018	91,1±2,1 <i>p</i> _{1,4} =0,694	86,4±2,0 <i>p</i> _{4,5} =0,323	87,6±1,9 <i>p</i> _{4,6} =0,619
Индекс времени, %						
САД	64,8±3,8 <i>p</i> _{1,2} =0,0011	43,4±2,9 <i>p</i> _{2,3} =0,135	31,1±3,1 <i>p</i> _{3,6} =0,0013	62,5±3,5 <i>p</i> _{1,4} =0,746	52,1±2,9 <i>p</i> _{4,5} =0,213	53,7±3,0 <i>p</i> _{4,6} =0,412
ДАД	50,2±3,1 <i>p</i> _{1,2} =0,0009	15,7±2,8 <i>p</i> _{2,3} =0,008	18,6±2,2 <i>p</i> _{3,6} =0,0013	47,3±2,4 <i>p</i> _{1,4} =0,705	34,7±2,1 <i>p</i> _{4,5} =0,021	36,4±2,0 <i>p</i> _{4,6} =0,013
Вариабельность, мм рт. ст.						
САД	21,5±1,4 <i>p</i> _{1,2} =0,294	17,2±1,3 <i>p</i> _{2,3} =0,275	14,6±1,1 <i>p</i> _{3,6} =0,735	22,9±1,6 <i>p</i> _{1,4} =0,424	20,4±1,5 <i>p</i> _{4,5} =0,415	18,5±1,2 <i>p</i> _{4,6} =0,522
ДАД	17,6±1,5 <i>p</i> _{1,2} =0,014	9,4±1,1 <i>p</i> _{2,3} =0,169	10,9±0,9 <i>p</i> _{3,6} =0,014	16,4±1,2 <i>p</i> _{1,4} =0,513	13,4±1,2 <i>p</i> _{4,5} =0,324	13,8±1,1 <i>p</i> _{4,6} =0,023
ЧСС, уд/мин	70,4±1,2 <i>p</i> _{1,2} =0,018	68,3±1,4 <i>p</i> _{2,3} =0,317	67,5±1,1 <i>p</i> _{3,6} =0,781	72,6±1,2 <i>p</i> _{1,4} =0,680	69,2±1,3 <i>p</i> _{4,5} =0,623	68,3±1,0 <i>p</i> _{4,6} =0,521

Таблица 4

Суточный индекс САД и процент фенотипов АД при различных вариантах терапии телмисартаном, М±SE

Показатель	Вечерний приём телмисартана, n=76			Утренний приём телмисартана, n=74		
	исходно (1)	через 3 мес (2)	через 6 мес (3)	исходно (4)	через 3 мес (5)	через 6 мес (6)
Суточный индекс САД, %	6,9±0,8 <i>p</i> _{1,2} =0,0011	17,2±1,3 <i>p</i> _{2,3} =0,0016	18,1±1,4 <i>p</i> _{3,6} =0,0014	6,5±0,9 <i>p</i> _{1,4} =0,782	10,4±1,1 <i>p</i> _{4,5} =0,012	12,3±1,2 <i>p</i> _{4,6} =0,0014
«Non-dipper», %	61,9±4,7 <i>p</i> _{1,2} =0,0023	34,3±3,2 <i>p</i> _{2,3} =0,051	32,9±2,7 <i>p</i> _{3,6} =0,0018	58,1±4,8 <i>p</i> _{1,4} =0,976	46,0±4,1 <i>p</i> _{4,5} =0,013	43,2±3,7 <i>p</i> _{4,6} =0,0021
«Night-peaker», %	9,2±1,2 <i>p</i> _{1,2} =0,0052	6,5±0,9 <i>p</i> _{2,3} =0,0013	2,6±0,5 <i>p</i> _{3,6} =0,0019	9,5±1,0 <i>p</i> _{1,4} =0,748	6,7±0,8 <i>p</i> _{4,5} =0,017	5,4±0,6 <i>p</i> _{4,6} =0,054
«Dipper», %	28,9±2,6 <i>p</i> _{1,2} =0,0013	59,2±3,8 <i>p</i> _{2,3} =0,054	64,5±4,3 <i>p</i> _{3,6} =0,0014	32,4±2,8 <i>p</i> _{1,4} =0,657	47,3±3,7 <i>p</i> _{4,5} =0,012	51,4±4,7 <i>p</i> _{4,6} =0,162

личине уменьшения индекса времени САД, тогда как в контрольной группе не зарегистрировано достоверных различий в динамике. Индекс времени ДАД в ночные часы уменьшился с достоверной разницей в обеих группах. Снижение вариабельности ДАД в ночной период произошло только при вечернем приёме телмисартана.

Хронотерапия телмисартаном позволила статистически значимо повысить суточный индекс САД с 6,9±0,8 до 18,1±1,4% (*p*=0,0013) относительно контрольной группы — с 6,5±0,9 до 12,3±1,2% (*p*=0,0014), табл. 4. Одновременно в основной группе более существенно и достоверно уменьшился удельный вес пациентов с суточным профилем «non-dipper», «night-peaker» и возросло количество пациентов с суточным профилем «dipper».

Частота достижения целевого клинического уровня АД при хронотерапевтическом приёме телмисартана через 6 мес наблюдения составила 87,2±4,9%, а при утреннем приёме — 76,4±4,7% (*p*=0,0013), что, безусловно, свидетельствует о превосходстве хронотерапии телмисартаном у пациентов с АГ. Клиническое САД через 6 мес антигипертензивной терапии достигло 132,8±2,1 и 138,7±1,9 мм рт. ст. соответственно, клиническое ДАД — 84,4±1,8 и 90,4±2 мм рт. ст. Частота ночной АГ на фоне хронотерапии телмисартаном снизилась с исходных 6,3 до 3,4% спустя 6 мес, а у пациентов с АГ с утренним приёмом телмисартана — с исходных 6,1 до 5,3% (*p*=0,0017).

Переносимость вечернего и утреннего приёма телмисартана оказалась хорошей, что особенно важно для лечения пожилых больных. Частота

выявленных побочных эффектов в основной и контрольной группах больных была практически одинаковой — $7,8 \pm 3,1$ и $9,5 \pm 3,4\%$ соответственно ($p=0,294$). Среди клинически значимых негативных реакций антигипертензивной терапии телмисартаном зарегистрирована диспепсия в $5,3 \pm 2,6$ и $4 \pm 2,3\%$ случаев соответственно ($p=0,386$).

Хронотерапевтический подход к антигипертензивной терапии у пациентов старших возрастных групп с АГ в варианте вечернего приёма, в том числе телмисартана и других блокаторов рецепторов ангиотензина II, в современных условиях привлекает повышенный интерес специалистов и получает более широкое распространение, поскольку он позволяет не только индивидуализировать лечение АГ, но и повышает эффективность влияния антигипертензивных препаратов на суточный профиль АД [6, 14]. Так, при оценке гипотензивного эффекта вечернего и утреннего приёма телмисартана (80 мг/сут), по данным суточного мониторинга АД, показано более существенное снижение среднедневного и средненочного САД и ДАД, что соответствует полученным нами результатам. Однако в отличие от результатов данного исследования [6], нами установлены особенности влияния вечернего и утреннего приёма телмисартана на изменение в дневной и ночной периоды индекса времени САД и ДАД, вариабельности САД и ДАД. Установлено также, что терапия телмисартаном у пожилых больных АГ обеспечивает лучший амбулаторный контроль АД [9].

Реализованная нами монотерапия телмисартаном в режиме хронотерапии не противоречит клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» [1], поскольку позволила добиться эффективного снижения АД и с учётом клинической целесообразности может применяться у пациентов с низким риском сердечно-сосудистых осложнений при наличии синдрома полифармации и низкой комплаентности. Монотерапия, согласно клиническим рекомендациям [1], может осуществляться с учётом предпочтений пациентами, а врач имеет право назначать любой антигипертензивный препарат как в монотерапии, так и в комбинации. Кроме того, в проекте Клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых 2022» отмечается, что можно рекомендовать принимать антигипертензивный препарат утром или вечером, на усмотрение пациента и с учётом мнения врача.

В других исследованиях [7] доказано, что вечерний приём валсартана в дозе 160 мг/сут по сравнению с утренним приводит к выраженно-

му терапевтическому эффекту — дополнительному ночному снижению АД, что способствует улучшению суточного профиля АД.

Выявлены преимущества вечернего применения другого блокатора рецепторов ангиотензина II на суточный профиль АД у пожилых пациентов с АГ — олмесартана (40 мг/сут) [13, 14]. Кроме того, расчёты относительного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (смерть от всех причин, инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная недостаточность, острая артериальная окклюзия нижних конечностей, тромботическая окклюзия артерий сетчатки, инсульт) показали бóльшую вероятность возникновения при утреннем применении телмисартана, валсартана и олмесартана [13, 14]. В результате 5–6-летнего наблюдения за пациентами с вечерним приёмом препаратов отмечено достоверное снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на 61% в сравнении с утренним приёмом [13, 14].

Применение валсартана вечером перед сном в дозе 160 мг/сут и индапамид ретарда 5 мг утром у пациентов с АГ пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, через 12 мес лечения привело к достоверно более значимому уменьшению среднесуточных, дневных значений САД и ДАД, САД в ночные часы, вариабельности САД днём и ночью, вариабельности ДАД ночью, индекса времени САД и ДАД в течение суток, величины утреннего подъёма САД и ДАД, скорости утреннего подъёма ДАД, чем при утреннем приёме валсартана и индапамид ретарда [7].

Хронотерапевтический принцип (приём препаратов перед сном) реализован в рамках проекта «Nygia Chronotherapy», в котором анализировали представителей различных классов гипотензивных препаратов-блокаторов рецепторов ангиотензина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов кальциевых каналов и/или диуретиков. Он показал в течение 48-часового суточного мониторинга АД существенное снижение ЧСС, САД во сне, относительное уменьшение САД во время сна и низкий относительный риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с теми, кто принимал эти же препараты после пробуждения [16]. Вместе с тем, в отличие от выполненного нами исследования, в проекте «Nygia Chronotherapy» телмисартан не рассматривали, хотя так же как и в нашей работе выявлены преимущества хронотерапии относительно традиционного утреннего приёма вышеназванных клас-

сов гипотензивных препаратов. Использование последнего и назначение пожилым пациентам с АГ и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт, дополнительно телмисартана к базовой терапии амлодипином и иАПФ через 12 мес привело к снижению на 7,1% ($p < 0,05$) среднесуточного САД, среднесуточного ДАД на 7,8% ($p < 0,05$) по сравнению с периндоприлом [4]. Однако пациенты данного и нашего исследований не совсем сопоставимы, так как авторы [4] изучали более тяжёлую категорию — с перенесённым ишемическим инсультом — и использовали не вечерний приём телмисартана, а утренний, дополненный, кроме телмисартана, другими гипотензивными препаратами.

Таким образом, хронотерапия АГ у пациентов старше 60 лет является предпочтительной и обусловлена более существенным снижением АД в ночные часы, что снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [6, 19]. Именно в ночные часы, как известно, повышается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы. Поэтому назначение сартанов непосредственно перед сном обеспечивает подавление избыточной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и косвенно симпатической нервной системы в ночной период и, как результат, — оптимизацию кривой АД [5, 17].

Заключение

Хронотерапия телмисартаном (80 мг/сут) у пациентов пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией, является более эффективной, чем традиционный (утренний) приём той же дозы препарата, по снижению таких параметров суточного мониторирования АД в вечерние часы, как САД до $125,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. против $130,8 \pm 3,1$ мм рт. ст. при утреннем приёме ($p = 0,013$), ДАД — до $81,5 \pm 1,7$ мм рт. ст. против $84,2 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p = 0,024$), индекс времени САД в вечерние часы — до $31,3 \pm 3,1\%$ против $41,4 \pm 4\%$ соответственно, нормализует суточный профиль АД с переводом «non-dipper» в «dipper» в 38,3% против 14,9%, способствует достижению целевого уровня АД у большей части пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации. М.: Рос. кардиол. общ-во, 2020.
2. Лузина А.В., Неудахина В.О., Шахгильдян Л.Д. и др. Терапия артериальной гипертензии у пожилых и пациен-

тов с синдромом старческой астении // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 18–25. <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-13002>

3. Маркелова Е.А., Лутай Ю.А. Ассоциация нарушений липидного, углеводного обмена с показателями артериального давления в утренние и вечерние часы у пациентов с метаболическим синдромом пожилого возраста // Науч. результаты биомед. исследований. 2020. Т. 6, № 1. С. 126–134. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-11>

4. Осипова О.А., Ильницкий А.Н., Гостева Е.В. и др. Преимущества фармакотерапии телмисартаном пожилых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2022. Т. 21, № 9. С. 32–39. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3390>

5. Селезнев С.В., Якушев С.С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы «Хронос» // Артериальная гипертензия. 2018. Т. 24, № 2. С. 237–245. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245>

6. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Опольская С.В. Сравнительный анализ влияния хронофармакотерапии на суточный профиль артериального давления, центральное давление в аорте и ригидность сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт // Рос. кардиол. журн. 2018. Т. 23, № 4. С. 56–66. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-56-66>

7. Скибицкий В.В., Опольская С.В., Фендрикова А.В. Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших транзиторную ишемическую атаку // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2018. Т. 17, № 1. С. 10–19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-10-19>

8. Ткачёва О.Н., Беленков Ю.Н., Карпов Ю.А. и др. Проблемы гериатрии в кардиологической практике // Кардиология. 2019. Т. 59, № 12. С. 54–63. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.12.n876>

9. Шишова А.С., Князева Л.И., Яковенко Л.В. Влияние терапии на маркеры иммунного воспаления и жесткость сосудистого русла у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // Вестн. новых мед. технологий. 2012. Т. 19, № 4. С. 91–94.

10. Campbell N.R., Lackland D.T., Niebylski M.L. et al. High blood pressure: why prevention and control are urgent and important: a 2014 fact sheet from the World Hypertension League and the International Society of Hypertension // J. clin. Hypertens. (Greenwich). 2014. Vol. 16, № 8. P. 551–553. <https://doi.org/10.1111/jch.12372>

11. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A. et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study // Chronobiol. Int. 2010. Vol. 27, № 8. P. 1629–1651. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.510230>

12. Hermida R.C., Ayala D.E., Crespo J.J. et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients // Chronobiol. Int. 2013. Vol. 30, № 1–2. P. 176–191. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.701131>

13. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernandez J.R. et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation // Chronobiol. Int. 2013. Vol. 30, № 1–2. P. 280–314. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.709448>

14. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A. et al. Role of time-of-day of hypertension treatment on the J-shaped relationship between blood pressure and cardiovascular risk // Chronobiol. Int. 2013. Vol. 30, № 1–2. P. 328–339. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.701885>

15. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A. et al. Risk of incident chronic kidney disease is better reduced by bedtime than upon-awakening ingestion of hypertension medications // Hypertens. Res. 2018. Vol. 41, № 5. P. 342–353. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0029-1>

16. Hermida R.C., Crespo J.J., Dominguez-Sardina M. et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial // *Europ. Heart J.* 2020. Vol. 41, № 48. P. 4565–4576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>

17. Ohashi N., Isobe S., Ishigaki S. et al. Circadian rhythm of blood pressure and the renin–angiotensin system in the kidney // *Hypertens. Res.* 2017. Vol. 40, № 5. P. 413–422. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.166>

18. Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Bedtime hypertension chronotherapy: concept and patient outcomes // *Curr. Pharm. Des.* 2015. Vol. 21, № 6. P. 773–790. <https://doi.org/10.2174/1381612820666141024150542>

19. Zdrojewski T., Wizner B., Wiecek A. et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey // *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34, № 3. P. 532–538. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000823>

Поступила в редакцию 26.06.2023

После доработки 16.08.2023

Принята к публикации 25.08.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 5. P. 654–660

N.M. Agarkov^{1,2}, *O.A. Osipova*^{2,3}, *A.E. Kopylov*⁴, *E.N. Korovin*⁵, *A.A. Titov*¹,
*D.R. Shmarova*¹, *M.V. Alymova*¹

TELMISARTAN CHRONOTHERAPY AND ITS INFLUENCE ON THE INDICATORS OF THE DAILY PROFILE BLOOD PRESSURE

¹ South-Western State University, 94 str. 50 years of October, Kursk 305040, e-mail: vitalaxen@mail.ru; ² Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod, 308015; ³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 10 build. 3 Petroverigsky Lane, Moscow 101990; ⁴ S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK Eye Microsurgery», 1 Rasskazovskoe highway, Tambov 392000; ⁵ Voronezh State Technical University, 84 str. 20th October, Voronezh 394006

Arterial hypertension is one of the most common life-threatening diseases, adequate control of which is largely achieved by antihypertensive drugs, including the use of telmisartan. The aim of the study was to evaluate the effect of telmisartan chronotherapy on the parameters of daily monitoring of blood pressure during the daytime and at night in elderly patients with hypertension. The study is based on a comprehensive examination of 150 patients aged 60–74 years suffering from hypertension, who are divided into 2 groups: the main ($n=76$) and control ($n=74$). Patients with hypertension in the main group received telmisartan at a dose of 80 mg/day in the evening (20.00–22.00 hours), and in the control group — in the morning at the same dose (80 mg/day). Before treatment, after 3 months and after 6 months, patients of both groups underwent daily monitoring of blood pressure with the «BPLab monitor Mn SDP-3». It was found that the evening intake of telmisartan at a dose of 80 mg/day has a more significant effect than the morning intake of the same dose of telmisartan on the indicators of daily monitoring of systolic blood pressure and diastolic blood pressure in the evening, the systolic blood pressure time index in the evening. Chronotherapy with telmisartan in elderly patients with hypertension more effectively normalizes the daily blood pressure profile with the transfer of «non-dipper» to «dipper», reduces the hypertensive load and contributes to the achievement of target blood pressure levels.

Key words: *chronotherapy, telmisartan, daily profile, blood pressure, elderly patients, daily monitoring of blood pressure*