

Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время

А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, А.Ю.Литвин[✉], И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

В настоящее время важной остается проблема адекватного снижения уровня артериального давления (АД) в ночное время у больных артериальной гипертензией. Изучение возможностей хронотерапии при однократном приеме антигипертензивных препаратов в сутки позволит достичь более полного контроля АД при сохранении высокой приверженности лечению.

Цель: оценить эффективность, переносимость, безопасность разных режимов назначения фиксированной комбинации периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция) у пациентов с недостаточной степенью снижения АД в ночное время.

Дизайн и методы. В исследовании участвовали 30 пациентов (20 мужчин и 10 женщин, $56 \pm 9,3$ года, индекс массы тела $30,5 \pm 5,3$ кг/м², продолжительность наличия артериальной гипертензии $7,1 \pm 5,8$ года) на неэффективной двухкомпонентной и более антигипертензивной терапии (АД $> 140/90$ мм рт. ст.). Исходно проводились суточное мониторирование АД (СМАД), анализы крови. Затем предыдущая терапия отменялась и назначалась фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте). Пациенты рандомизировались в 2 группы: утреннего и вечернего режимов приема терапии. После 8 нед лечения вновь были проведены СМАД и анализы крови. Статистический анализ проводился после дополнительного разделения пациентов на группы с достаточной («дипперы») и недостаточной («нон-дипперы») степенью снижения АД в ночное время.

Результаты. В группе «нон-дипперов» уровень среднесуточного систолического АД (САД) снизился с $149,4 \pm 11,7$ до $129,8 \pm 10,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), среднесуточного диастолического АД (ДАД) – с $94,7 \pm 12,3$ до $78,3 \pm 8,6$ мм рт. ст. (ns), среднесуточного САД – со $146,6 \pm 16,1$ до $121,8 \pm 15,7$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), среднесуточного ДАД – с $86,2 \pm 9,2$ до $70,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Степень ночного снижения (СНС) САД увеличилась с $1,9 \pm 5,8$ до $6,2 \pm 9,3\%$ ($p < 0,05$), СНС ДАД – с $6,2 \pm 3,9$ до $9,6 \pm 8,2\%$ (ns). Значения СМАД «нон-дипперов» в группах вечернего и утреннего приема терапии через 2 мес терапии статистически достоверно не отличались между собой, кроме показателя вариабельности дневного ДАД ($p < 0,05$). Статистически достоверной была разница в показателях СНС АД. Однако и СНС САД, и СНС ДАД были выше в группе вечернего приема препарата: СНС САД $4,1 \pm 11,1\%$ и СНС ДАД $8,9 \pm 11,0\%$ – в группе утреннего приема препарата и $7,8 \pm 7,9\%$ и $10,2 \pm 5,5\%$ соответственно – в группе вечернего приема. Анализы крови за время исследования оставались в пределах нормальных значений.

Заключение. Фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) эффективна и безопасна у пациентов как с нормальной, так и с недостаточной степенью снижения АД в ночное время. Назначение препарата в вечернее время у пациентов «нон-дипперов» может иметь дополнительные преимущества влияния на суточный профиль АД. Необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: хронотерапия, артериальная гипертензия, нон-дипперы, периндоприл, индапамид, фиксированная комбинация.

[✉]alelitvin@yandex.ru

Для цитирования: Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 37–45.

Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure

A.V.Aksenova, E.M.Elifimova, A.Yu.Litvin[✉], I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Currently, adequate reduction of blood pressure (BP) during the night in patients with arterial hypertension remains important problem. To study chronotherapy's opportunities to achieve better BP control by a single dose of antihypertensive drugs while maintaining high compliance.

Aim. To evaluate the efficacy, tolerability, safety of various prescription regimes of fixed combination: perindopril 10 mg and indapamide 2.5 mg in patients with insufficient degree of BP reduction at night.

Design and methods. The study included 30 patients (20 men and 10 women, 56 ± 9.3 years, body mass index 30.5 ± 5.3 kg/m², the duration of arterial hypertension – 7.1 ± 5.8 years), on ineffective dual antihypertensive therapy (BP $> 140/90$ mm Hg). Initially, ambulatory BP monitoring (ABPM) and blood tests were performed. Then, previous therapy was terminated and fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg (Noliprel A Bi-forte) was administered. Patients were randomized into two groups: morning and evening regimens of therapy. After 8 weeks of treatment ABPM and blood tests were repeated. Statistical analysis was done after further separation of patients into groups with sufficient (dippers) and insufficient (non-dippers) degree of BP reduction at night.

Results. In the group of "non-dippers" average ambulatory systolic BP (SBP) during wakefulness declined from 149.4 ± 11.7 mm Hg to 129.8 ± 10.6 mmHg ($p < 0.01$), the average ambulatory diastolic BP (DBP) during wakefulness – from 94.7 ± 12.3 mm Hg to 78.3 ± 8.6 mm Hg (ns), ambulatory SBP during sleep – from 146.6 ± 16.1 mm Hg to 121.8 ± 15.7 mm Hg ($p < 0.01$), ambulatory DBP during sleep – from 86.2 ± 9.2 mm Hg to 70.3 ± 6.5 mm Hg ($p < 0.01$). The reduction of nighttime SBP increased from $1.9 \pm 5.8\%$ to $6.2 \pm 9.3\%$ ($p < 0.05$), the reduction of nighttime DBP from $6.2 \pm 3.9\%$ to $9.6 \pm 8.2\%$ (ns). ABPM measurements of "non-dipper" sub-groups, who received treatment in the evening or in the morning after 2 months had no significant difference, except the variability of DBP during wakefulness ($p < 0.05$). We didn't observe statistically significant difference in terms of the nighttime BP reduction. However, nighttime BP reduction was higher in the evening dosing group: SBP – $4.1 \pm 11.1\%$ (morning group), $7.8 \pm 7.9\%$ (evening group) and DBP – $8.9 \pm 11.0\%$ (morning group) and $10.2 \pm 5.5\%$ (evening group). Blood tests were in the normal range during the whole study.

Conclusion. A fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg (Noliprel A Bi-forte) is effective and safe in patients with both normal and with insufficient degree of reduction in BP at night. Prescription of medication in the evening in non-dipper patients can have the added benefit on the BP profile. Further research is needed.

Key words: chronotherapy, arterial hypertension, non-dippers, perindopril, indapamide, fixed combination.

[✉]alelitvin@yandex.ru

For citation: Aksenova A.V., Elifimova E.M., Litvin A.Yu., Chazova I.E. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 37–45.

Введение

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) – метод, позволяющий оценить уровень артериального давления (АД) в течение суток, проведенных пациентом в обычном для него режиме [1, 2]. Впервые описание измерений АД во время сна и отдыха было опубликовано L.Hilltal в 1898 г. [3]. В 1988 г. E.O'Brien и соавт. [4] ввели в медицинскую терминологию понятия «дипперы» и «нон-дипперы» (от англ. dipper), что позволило разделить пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на группы с нормальной (оптимальной) степенью ночного снижения (СНС) АД ($10\% < \text{СНС АД} < 20\%$) – «дипперы», с недостаточной СНС АД ($0 < \text{СНС АД} < 10\%$) – «нон-дипперы» или его повышением ($\text{СНС} < 0\%$) – «найт-пикеры». В настоящее время проведение СМАД является необходимой процедурой для определения профиля АД и оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Так, в рекомендациях Европейского общества по гипертонии 2013 г. отдельно прописаны правила проведения и расшифровки СМАД.

Большинство исследований, посвященных недостаточному снижению уровня АД в ночные часы, показали увеличение риска развития ССО [5–10]. Тем более важной представляется проблема адекватного снижения уровня АД в ночное время у больных АГ. В течение последних лет активно обсуждается вопрос выбора времени назначений лекарственных препаратов. Результаты исследований хронотерапии [11, 12] позволяют сделать предположение о том, что время приема антигипертензивной терапии должно подбираться индивидуально для каждого пациента с учетом его ритма жизни и суточного профиля АД. Такой подход позволяет увеличить число пациентов, сумевших изменить суточный профиль АД с профиля «нон-диппер» на профиль «диппер» и уменьшить риск ССО.

Назначение препаратов 1 раз в день по сравнению с двух- или многократным режимом дозирования увеличивает приверженность пациентов лечению за счет своей простоты. Такие лекарственные препараты, назначаемые 1 раз в день, должны адекватно контролировать уровень АД в течение всех 24 ч, поэтому одной из важных характеристик таких препаратов является «24-hour trough-to-peak ratio» (Т/Р) [13]. Данный показатель выражается в процентах и рассчитывается как отношение антигипертензивного эффекта препарата (по сравнению с эффектом плацебо) в конце 24-часового периода действия (перед следующим приемом препарата) к его максимальному эффекту. В 1990 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (The United States Food and Drug Administration – FDA) рекомендовало в качестве лекарственных препаратов для назначения 1 раз в день использовать только препараты с коэффициентом Т/Р не менее 50% [14, 15]. Чем более высоким является данный показатель, тем более продолжителен и равномерен эффект препарата, включая его действие в ночные и ранние утренние часы; соответственно, это обуславливает снижение риска серьезных нежелательных явлений.

Опубликован анализ клинических исследований, использовавших назначение препаратов 1 раз в день: 24 исследования с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и 34 исследования с блокаторами кальциевых каналов. Показатель Т/Р в основном колебался в пределах от 10 до 80%, и только 5 агентов из изученных продемонстрировали высокую 24-часовую эффективность с показателем Т/Р до 100%: периндоприл, трандолаприл, амлодипин, лацидипин и верапамил. Т/Р периндоприла (2–16 мг) составлял 75–100%. Объединенные данные 216 пациентов с АГ позволили рассчитать Т/Р показатель для индапамида 1,5 мг и 2,5 мг. Через 2 мес приема Т/Р для систолического (САД)/диастолического АД (ДАД) индапамида 1,5 мг составил 89%/85%, а индапамида 2,5 мг – 104%/98% [16, 17].

В нашем исследовании в качестве антигипертензивной терапии использовалась комбинация периндоприла

10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте), назначаемая 1 раз в день. Снижение риска ССО при использовании ИАПФ было продемонстрировано во многих исследованиях. При этом наибольшие цифры снижения риска смерти от всех причин (–13%) показало исследование, в котором пациенты находились на терапии периндоприлом (отношение рисков 0,87; 95% доверительный интервал 0,81–0,93; $p < 0,001$) [18–20]. Три исследования: ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET (34 242 пациента) – показали снижение сердечно-сосудистой смертности на 22% (отношение рисков 0,78; 95% доверительный интервал 0,70–0,87; $p < 0,001$). Полученные данные могут быть объяснены особенностями молекулы периндоприла: его длительной антигипертензивной активностью (Т/Р 75–100%) и воздействием на ключевые параметры, такие как периферическое АД, центральное давление, вариабельность АД (VarAD), среднее АД (CpAD) за 24 ч, ночное АД (ADn) [21–23].

Характеристика исследования

Постмаркетинговое исследование по оценке эффективности, переносимости и безопасности назначения комбинации периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг у больных эссенциальной АГ, находящихся на неэффективной двух- и трехкомпонентной терапии, почти все пациенты принимали в качестве одного из препаратов ИАПФ/блокатор рецепторов ангиотензина. Дополнительный анализ проведен в группах «дипперов» и «нон-дипперов».

В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте 18–75 лет: женщины, или находящиеся в периоде постменопаузы, или стерилизованные хирургическим путем; женщины фертильного возраста, не кормящие грудью и применяющие эффективный метод предупреждения беременности; амбулаторные пациенты с эссенциальной гипертензией без надлежащего контроля уровня АД (клиническое АД – АД_{кл}: САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст. включительно) на фоне приема двух- или трехкомпонентной терапии; прием исследуемого препарата в пределах 80–120%; подписанная форма информированного согласия.

Критериями исключения являлись следующие состояния:

- вторичная АГ;
- осложнения цереброваскулярного или кардиоваскулярного характера в анамнезе (транзиторная ишемическая атака, инсульт, гипертоническая энцефалопатия, стенокардия, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, застойная сердечная недостаточность);
- гемодинамически значимые клапанные пороки сердца;
- клинически значимые нарушения ритма сердца;
- клинически значимые нарушения функции почек (тяжелая почечная недостаточность), печени (аспартат-аминотрансфераза и/или аланинаминотрансфераза и/или γ -глутамилтранспептидаза более чем в 3 раза выше верхней границы нормы);
- любое другое клинически важное почечное, гематологическое, метаболическое, неврологическое, желудочно-кишечное, печеночное или легочное расстройство или дисфункция, не позволяющая пациенту принимать участие в исследовании (по мнению исследователя);
- злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами;
- наличие в анамнезе аллергии, гиперчувствительности, непереносимости или противопоказания к индапамиду или ИАПФ;
- любое другое заболевание и/или состояние, которое, по мнению исследователя, не позволит пациенту до конца оставаться в исследовании, или повышает риск для пациента, или способно помешать оптимальному участию в исследовании в плане достижения целей исследования.

Дизайн исследования

Рандомизированное исследование в параллельных группах (рис. 1).

Перед включением в основной период исследования всем пациентам проводились измерение АДкл, СМАД. При несоответствии АДкл целевым значениям пациенты включались в основной 8-недельный период исследования. Все пациенты получали комбинацию периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте). Методом конвертов пациенты рандомизировались в группу утреннего или вечернего приема препарата.

На 1-м визите с пациентами проводилась беседа, в ходе которой разъяснялся дизайн исследования, оценивалось соответствие критериям включения и проверялось отсутствие критериев исключения. Предоставлялась информация об эффективности и безопасности приема комбинации периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг. Больные подписывали информированное согласие, после чего проводилось физикальное обследование, измерение АДкл, СМАД, забирались образцы крови для проведения общего и биохимического анализов. Через 8 нед (2-й визит) обследование повторялось.

Для контроля безопасности через 4 нед был проведен дополнительный визит: контролировался уровень АД, при необходимости к терапии было возможно добавление препарата из группы антагонистов β -блокаторов или блокаторов кальциевых каналов.

Эффективность терапии оценивалась с помощью СМАД и измерения АДкл при минимальной концентрации препарата (через 24 ± 2 ч после приема) через 8 нед приема препарата.

Для проведения статистического анализа использовался стандартный пакет программ GraphPad Prizm 5. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов

Исследование завершили 30 пациентов (20 мужчин и 10 женщин). Из исследования была исключена 1 пациентка, пожаловавшаяся на появление сухого кашля через 3 нед терапии. На момент включения все пациенты находились на неэффективной двух- (73,3% пациентов) или трехкомпонентной (26,7%) терапии (уровень АДкл выше целевых значений – АД < 140/90 мм рт. ст.) [24]. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил $56 \pm 9,3$ года, индекс массы тела (ИМТ) $30,5 \pm 5,3$ кг/м², длительность АГ – $7,1 \pm 5,8$ года, индекс десатурации – $17,3 \pm 7,6$ событий в час (по данным компьютерной пульсоксиметрии).

После проведения анализа результатов СМАД выделены 2 группы пациентов: группа «дипперов», в которую вошли пациенты с нормальной (оптимальной) СНС АД ($10\% < \text{СНС АД} < 20\%$), и группа с недостаточной СНС АД или его повышением – «нон-дипперы» ($0 < \text{СНС АД} < 10\%$) и «найт-пикеры» ($\text{СНС} < 0\%$). Нон-дипперы являются группой повышенного риска развития ССО, и именно поэтому подбору наиболее эффективной терапии, времени ее назначения уделяется столь пристальное внимание.

Группы «нон-дипперов» и «дипперов» статистически не различались по возрасту ($55,7 \pm 9,6$ и $56,7 \pm 8,6$ года), ИМТ ($31,3 \pm 5,6$ и $29,1 \pm 4,8$ кг/м²), длительности наличия АГ ($7,6 \pm 6,1$ и $6,7 \pm 4,8$ года), индексу десатурации ($16,1 \pm 8,6$ и $20,4 \pm 3,8$ событий в час), уровню сонливости по шкале Эпфорта ($5,3 \pm 2,6$ и $5,0 \pm 2,0$ балла соответственно). При анализе результатов опросника для оценки качества жизни SF-36 значения физического компонента здоровья (Physical Health – PH) статистически не отличались между группами ($42,2 \pm 12,4$; $47,6 \pm 8,1$), тогда как значения психологического компонента здоровья (Mental Health – MH) были статистически значимо ниже в группе «нон-дипперов» ($33,3 \pm 9,3$; $38,2 \pm 29,2$). Психологический компонент здоровья в группе «нон-дипперов» статистически достоверно увеличился к окончанию исследования и составил $44,8 \pm 9,3$. Следует отметить, что остальные показатели также несколько увеличились за время наблюдения и составили на 2-м визите в группе «нон-дипперов» PH $50,0 \pm 5,7$; в группе «дипперов» PH $47,3 \pm 9,5$, MH $45,2 \pm 7,6$.

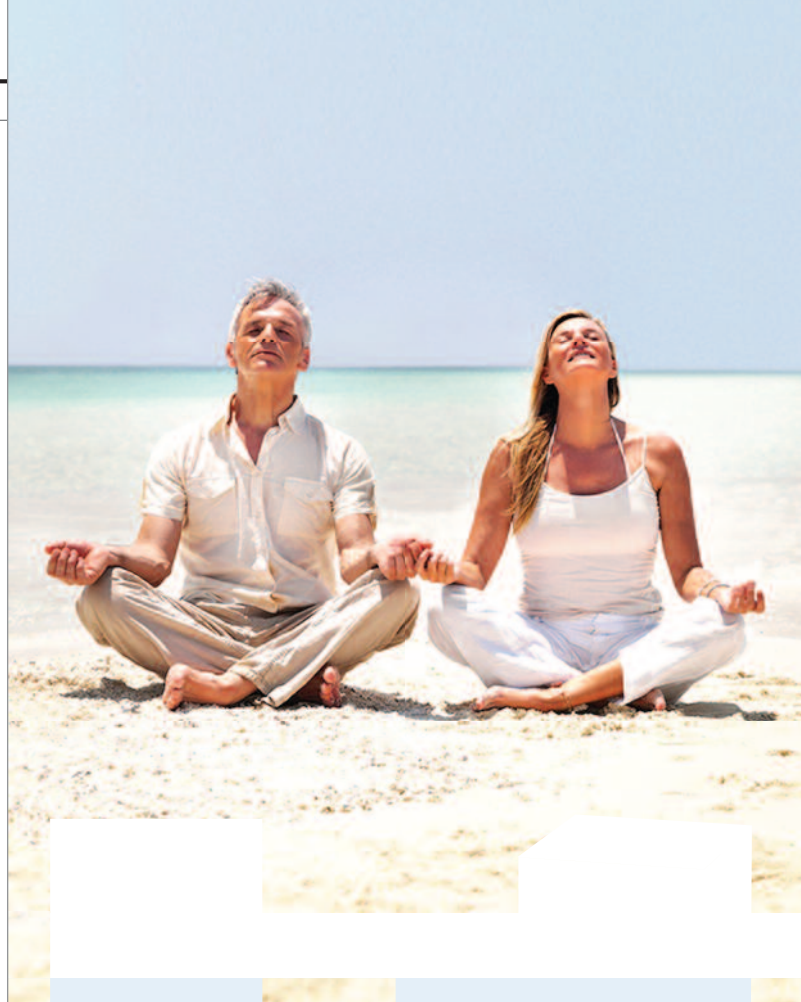


Рис. 1. Дизайн исследования.



Таблица 1. Характеристика пациентов

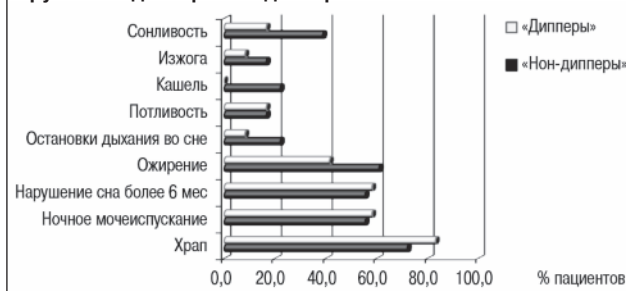
Возраст, лет	56±9,3
ИМТ, кг/м ²	30,5±5,3
Длительность АГ, годы	7,1±5,8
Индекс десатурации, событий в час	17,3±7,6

Таблица 2. Характеристика пациентов групп «дипперов» и «нон-дипперов»

	«Нон-дипперы»	«Дипперы»	p
Возраст, лет	55,7±9,6	56,7±8,6	ns
ИМТ, кг/м ²	31,3±5,6	29,1±4,8	ns
Длительность АГ, годы	7,6±6,1	6,7±4,8	ns
Индекс десатурации, событий в час	16,1±8,6	20,4±3,8	ns
Шкала сонливости Эпфорта, баллы	5,3±2,6	5,0±2,0	ns
Показатель PH SF-26	42,2±12,4	47,6±8,1	ns
Показатель MH SF-26	33,3±9,3	38,2±29,2	**

Здесь и далее в табл. 4–9, рис. 3, 4: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; ns>0,05.

Рис. 2. Процентное отношение положительных ответов на модифицированный опросник Страдлинга пациентов групп «нон-дипперов» и «дипперов».



Разница данных параметров между группами на 2-м визите была статистически недостоверной. Характеристика пациентов групп «дипперов» и «нон-дипперов» представлена в табл. 2.

При анализе заполнения пациентами модифицированного опросника Страдлинга (рис. 2) наличие отдельных жалоб распределилось в процентном отношении («нон-дипперы» и «дипперы» соответственно) следующим образом: храп (72,2%, 83,3%), ночное мочеиспускание (55,6%, 58,3%), нарушение сна более 6 мес (55,6%, 58,3%), ожирение (61,1%, 41,6%), остановки дыхания во сне (22,2%, 8,3%), потливость (16,7%, 16,7%), кашель (22,2%, 0%), изжога (16,7%, 8,3%), сонливость (38,9%, 16,7%).

Результаты и обсуждение

Динамика АДкл

АДкл измерялось на 1 и 2-м визитах: при включении в исследование и через 8 нед приема периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг. Через 4 нед после начала исследования проводился дополнительный визит для оценки

Рис. 3. Динамика показателей АДкл в группе «нон-дипперов».

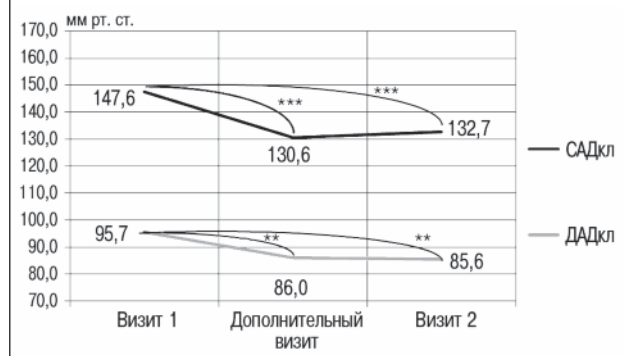
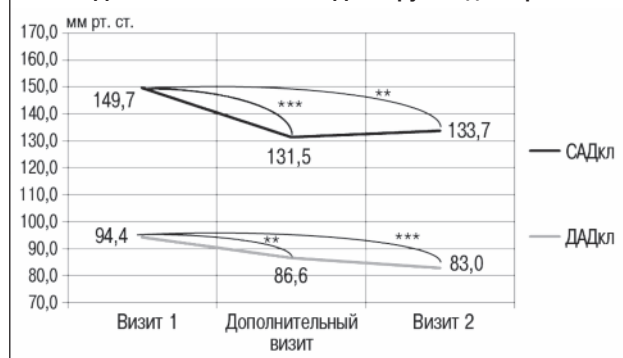


Рис. 4. Динамика показателей АДкл в группе «дипперов».



комплаентности пациентов и необходимости добавления дополнительных антигипертензивных препаратов. COMPLAINTS of all patients were within the limits of normal values (>80% and <120%). The level of AD decreased already after 4 weeks, and additional antihypertensive drugs were not prescribed. Values of САДкл and ДАДкл statistically significantly decreased already after 4 weeks (additional visit), and remained stable by the 2nd visit. Levels of ADCl between 4 and 8 weeks statistically did not differ. In the 'non-dippers' group САДкл/ДАДкл constituted 147.6±10.0/95.7±12.4 mm Hg at the initial visit, 130.6±8.9/86.0±6.0 mm Hg after 4 weeks and 132.7±11.0/85.6±8.3 mm Hg after 8 weeks.

In the 'dippers' group (рис. 4) values of AD at these visits were as follows: 149.7±10.2/94.4±8.0 mm Hg – initially, after 4 weeks – 131.5±8.8/86.7±5.9 mm Hg and 133.7±11.7/83.0±9.1 mm Hg – after 8 weeks of the study (рис. 4). Levels of САДкл and ДАДкл were also statistically significantly lower at the visit after 4 weeks compared with the initial values; between the indicators of AD after 4 and 8 weeks statistically significant differences were not found. Between the groups 'non-dippers' and 'dippers' levels of ADCl significantly did not differ.

При анализе с помощью измерения АДкл и СМАД числа пациентов, достигших целевых значений АД, мы получили следующие цифры: в группе «нон-дипперов» 11 человек из 18 (61,1%) достигли целевых значений АД по данным клинического измерения на 2-м визите, по данным среднедневных значений СМАД – 12 из 18 (66,6%), по данным средненочных значений СМАД – 11 из 18 (61,1%); по данным СМАД: по данным среднедневных значений СМАД – 6 из 12 (50%), средненочных значений СМАД – 9 из 12 человек (75%); табл. 3.

Динамика профиля СМАД

При проведении анализа изменения суточного профиля АД в группе «нон-дипперов» исходно и на 2-м визите (табл. 4) было выявлено статистически значимое снижение таких параметров, как: среднедневные значения САД (срСАДдн), индекс времени САД и ДАД днем (ИВСАДдн, ИВДАДдн), средние значения САД и ДАД в ночные часы

(СрСАДн, СрДАДн). Уровень СрСАДн снизился с $149,4 \pm 11,7$ до $129,8 \pm 10,6$ мм рт. ст., ИВСАДн – с $79,8 \pm 21,6$ до $35,3 \pm 26,6\%$, ИВДАДн – с $71,3 \pm 25$ до $28,7 \pm 25,9\%$, СрСАДн – с $146,6 \pm 16,1$ до $121,8 \pm 15,7$ мм рт. ст., СрДАДн – с $86,2 \pm 9,2$ до $70,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. При этом СрДАДн, ВарСАДн и ВарДАДн днем и в ночные часы, ИВСАДн и ИВДАДн, величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД изменялись статистически недостоверно. СНС САД статистически достоверно увеличилась с $1,9 \pm 5,8$ до $6,2 \pm 9,3\%$, СНС ДАД также целиком по группе приблизилась к нормальному значению (с $6,2 \pm 3,9$ до $9,6 \pm 8,2\%$), однако эти изменения не имели статистической значимости.

В зависимости от режима приема препарата группа «нон-дипперов» была дополнительно разделена на группы вечернего и утреннего приема препаратов. Небольшое число пациентов «нон-дипперов», принимающих препараты в утреннее время ($n=8$), объясняет отсутствие статистической значимости изменения большинства анализируемых параметров, несмотря на выраженную динамику (табл. 5). Отмечалось статистически достоверное снижение значений СрСАДн с $145,4 \pm 11,8$ до $127,9 \pm 11,7$ мм рт. ст., ИВСАДн – с $73,8 \pm 21,4$ до $29,5 \pm 28,1\%$, ВарДАДн – с $11,4 \pm 1,7$ до $11,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. СНС АД повышалась (СНС САД – с $2,9 \pm 2,2$ до $4,1 \pm 11,1\%$, СНС ДАД – с $6,4 \pm 4,4$ до $8,9 \pm 11,0\%$). Статистической значимости эти изменения не имели.

В группе «нон-дипперов» ($n=10$), которым препараты были назначены в вечернее время (табл. 6), отмечалась по-

ложительная динамика практически всех параметров СМАД, более выраженными и статистически значимыми были изменения ДАДн, тогда как в группе утреннего приема, напротив, статистическая значимость превалировала в показателях САДн, СрДАДн снизилось с $94,7 \pm 9,2$ до $79,2 \pm 7,7$ мм рт. ст., ИВДАДн – с $84,7 \pm 24,7$ до $30,6 \pm 23,5\%$. В ночные часы статистически значимо снижалось СрСАДн с $150,8 \pm 19,2$ до $121,4 \pm 18,6$ мм рт. ст. и повышалась СНС САД – с $1,2 \pm 7,7$ до $7,8 \pm 7,9\%$. СНС ДАД повышалась с $6,1 \pm 3,7$ до $10,2 \pm 5,5\%$ ($p > 0,05$). Показатели СрСАДн, ИВСАДн, ВарСАДн и ВарДАДн в дневные и ночные часы, СрДАДн, ИВСАДн, среднего пульсового АД, величины и скорости утреннего подъема АД статистически значимо не изменялись.

При сравнении исходных показателей профилей СМАД в группах «нон-дипперов» утреннего и вечернего режимов приема препаратов (табл. 7) показатели статистически достоверно не различались между собой. Исключение составил показатель величины утреннего подъема ДАД – $43,3 \pm 14,5$ (группа утреннего приема) и $37,6 \pm 15,7$ (группа вечернего приема).

При сравнении показателей профиля «нон-диппер» разных групп приема на завершающем визите (табл. 8) отмечалась достоверно меньшая ВарДАДн в группе вечернего приема препарата. ВарДАДн в группе утреннего приема составила $11,6 \pm 2,8$, тогда как в группе вечернего приема – $10,3 \pm 3,4$ мм рт. ст. Необходимо заметить, что оба показателя находятся в пределах «нормальных» значений. ВарСАДн также была ниже в группе вечернего приема ($12,4 \pm 3,1$ по сравнению с $14,4 \pm 3,7$ в группе утреннего приема), но эти различия не были статистически значимы. В ночные часы ВарАДн статистически достоверно не различалась и была в пределах нормальных значений. Среднедневные значения САД и ДАД в обеих группах были в пределах нормальных значений: в группе пациентов, принимавших лекарственные препараты утром, СрСАДн составило $127,9 \pm 11,7$ мм рт. ст., СрДАДн – $77,1 \pm 10,0$ мм рт. ст.; в группе принимавших лекарства вечером СрСАДн – $131,3 \pm 10,1$ мм рт. ст., СрДАДн – $79,2 \pm 7,7$ мм рт. ст. Средние значения АД ночью составили $122,3 \pm 12,3$ (СрСАДн) и $69,8 \pm 6,6$ (СрДАДн) в группе утрен-

Таблица 3. Процент пациентов, достигших целевых значений АД, по данным разных методов измерений и в зависимости от времени приема препаратов

	АДкл		Средне-дневные значения СМАД		Средне-ночные значения СМАД	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа «нон-дипперов» ($n=18$)	11	61,1	12	66,6	11	61,1
Группа «дипперов» ($n=12$)	9	75	6	50	9	75

Таблица 4. Показатели профиля СМАД «нон-дипперов» ($n=18$) на визите 1 (исходно) и визите 2

	Визит 1 (исходно), средние значения $\pm$ стандартное отклонение	Визит 2, средние значения $\pm$ стандартное отклонение	p
СрСАДн, мм рт. ст.	$149,4 \pm 11,7$	$129,8 \pm 10,6$	**
СрДАДн, мм рт. ст.	$94,7 \pm 12,3$	$78,3 \pm 8,6$	ns
ИВСАДн, %	$79,8 \pm 21,6$	$35,3 \pm 26,6$	**
ИВДАДн, %	$71,3 \pm 25,0$	$28,7 \pm 25,9$	**
ВарСАДн	$13,8 \pm 3,0$	$13,3 \pm 3,4$	ns
ВарДАДн	$11,0 \pm 2,5$	$10,9 \pm 3,1$	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	$146,6 \pm 16,1$	$121,8 \pm 15,7$	**
СрДАДн, мм рт. ст.	$86,2 \pm 9,2$	$70,3 \pm 6,5$	**
ИВСАДн, %	$93,9 \pm 9,0$	$46,2 \pm 35,0$	ns
ИВДАДн, %	$85,4 \pm 15,0$	$46,3 \pm 25,7$	ns
ВарСАДн	$16,1 \pm 7,0$	$11,7 \pm 2,8$	ns
ВарДАДн	$11,7 \pm 4,9$	$9,8 \pm 2,2$	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	$58,6 \pm 8,7$	$52,1 \pm 9,9$	**
СНС САД, %	$1,9 \pm 5,8$	$6,2 \pm 9,3$	*
СНС ДАД, %	$6,2 \pm 3,9$	$9,6 \pm 8,2$	ns
Величина утреннего подъема САД	$50,4 \pm 21,8$	$47,4 \pm 14,2$	ns
Величина утреннего подъема ДАД	$40,1 \pm 15,0$	$36,2 \pm 12,2$	ns
Скорость утреннего подъема САД	$34,1 \pm 24,9$	$22,9 \pm 18,4$	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	$25,8 \pm 37,2$	$23,1 \pm 21,0$	ns

Таблица 5. Показатели профиля СМАД (группа «нон-дипперов») на визите 1 (исходно) и на визите 3 в группе утреннего приема препарата (n=8)

	Исходно (1-я точка), средние значения $\pm$ стандартное отклонение	2-я точка, средние значения $\pm$ стандартное отклонение	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	145,4 $\pm$ 11,8	127,9 $\pm$ 11,7	**
СрДАДдн, мм рт. ст.	94,8 $\pm$ 16,1	77,1 $\pm$ 10,0	ns
ИВСАДдн, %	73,8 $\pm$ 21,4	29,5 $\pm$ 28,1	*
ИВДАДдн, %	66,4 $\pm$ 26,2	26,3 $\pm$ 30,2	ns
ВарСАДдн	13,0 $\pm$ 2,0	14,4 $\pm$ 3,7	ns
ВарДАДдн	11,4 $\pm$ 1,7	11,6 $\pm$ 2,8	*
СрСАДн, мм рт. ст.	141,3 $\pm$ 10,0	122,3 $\pm$ 12,3	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	82,8 $\pm$ 7,2	69,8 $\pm$ 6,6	ns
ИВСАДн, %	90,1 $\pm$ 11,7	50,1 $\pm$ 36,3	ns
ИВДАДн, %	76,6 $\pm$ 15,5	46,5 $\pm$ 26,9	ns
ВарСАДн	16,4 $\pm$ 6,8	12,3 $\pm$ 2,9	ns
ВарДАДн	12,3 $\pm$ 5,8	9,8 $\pm$ 2,7	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	57,4 $\pm$ 8,2	51,1 $\pm$ 10,1	*
СНС САД, %	2,9 $\pm$ 2,2	4,1 $\pm$ 11,1	ns
СНС ДАД, %	6,4 $\pm$ 4,4	8,9 $\pm$ 11,0	ns
Величина утреннего подъема САД	59,0 $\pm$ 25,6	48,1 $\pm$ 12,3	ns
Величина утреннего подъема ДАД	43,3 $\pm$ 14,5	38,6 $\pm$ 10,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	43,4 $\pm$ 31,8	22,5 $\pm$ 18,2	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	19,6 $\pm$ 13,7	20,4 $\pm$ 19,7	**

Таблица 6. Показатели профиля СМАД в группе «нон-дипперов» на визите 1 (исходно) и на визите 2 в группе вечернего приема препарата (n=10)

	Исходно (1-я точка)	2-я точка	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	152,6 $\pm$ 11,2	131,3 $\pm$ 10,1	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	94,7 $\pm$ 9,2	79,2 $\pm$ 7,7	**
ИВСАДдн, %	84,7 $\pm$ 21,5	39,9 $\pm$ 25,8	ns
ИВДАДдн, %	75,2 $\pm$ 24,7	30,6 $\pm$ 23,5	*
ВарСАДдн	14,5 $\pm$ 3,6	12,4 $\pm$ 3,1	ns
ВарДАДдн	10,7 $\pm$ 3,1	10,3 $\pm$ 3,4	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	150,8 $\pm$ 19,2	121,4 $\pm$ 18,6	**
СрДАДн, мм рт. ст.	89,0 $\pm$ 9,9	70,8 $\pm$ 6,8	ns
ИВСАДн, %	96,9 $\pm$ 4,9	43,0 $\pm$ 35,4	ns
ИВДАДн, %	92,5 $\pm$ 10,7	46,1 $\pm$ 26,1	ns
ВарСАДн	15,8 $\pm$ 7,5	11, $\pm$ 2,8	ns
ВарДАДн	11,3 $\pm$ 4,4	9,8 $\pm$ 1,9	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	59,5 $\pm$ 9,3	52,9 $\pm$ 10,2	ns
СНС САД, %	1,2 $\pm$ 7,7	7,8 $\pm$ 7,9	*
СНС ДАД, %	6,1 $\pm$ 3,7	10,2 $\pm$ 5,5	ns
Величина утреннего подъема САД	43,6 $\pm$ 16,6	46,8 $\pm$ 16,2	ns
Величина утреннего подъема ДАД	37,6 $\pm$ 15,7	34,3 $\pm$ 14,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	26,7 $\pm$ 15,8	23,3 $\pm$ 19,5	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	30,7 $\pm$ 49,1	25,3 $\pm$ 22,8	ns

Таблица 7. Сравнение исходных показателей профиля СМАД («нон-дипперы») в группе утреннего и вечернего приема препарата

	Группа утреннего приема (n=8)	Группа вечернего приема (n=10)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	145,4±11,8	152,6±11,2	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	94,8±16,1	94,7±9,2	ns
ИВСАДдн, %	73,8±21,4	84,7±21,5	ns
ИВДАДдн, %	66,4±26,2	75,2±24,7	ns
ВарСАДдн	13,0±2,0	14,5±3,6	ns
ВарДАДдн	11,4±1,7	10,7±3,1	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	141,3±10,0	150,8±19,2	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	82,8±7,2	89,0±9,9	ns
ИВСАДн, %	90,1±11,7	96,9±4,9	**
ИВДАДн, %	76,6±15,5	92,5±10,7	ns
ВарСАДн	16,4±6,8	15,8±7,5	ns
ВарДАДн	12,3±5,8	11,3±4,4	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	57,4±8,2	59,5±9,3	ns
СНС САД, %	2,9±2,2	1,2±7,7	ns
СНС ДАД, %	6,4±4,4	6,1±3,7	ns
Величина утреннего подъема САД	59,0±25,6	43,6±16,6	ns
Величина утреннего подъема ДАД	43,3±14,5	37,6±15,7	**
Скорость утреннего подъема САД	43,4±31,8	26,7±15,8	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	19,6±13,7	30,7±49,1	ns

Таблица 8. Сравнение показателей профиля СМАД («нон-дипперы») в группе утреннего и вечернего приема препарата на визите 2

	Группа утреннего приема (n=8)	Группа вечернего приема (n=10)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	127,9±11,7	131,3±10,1	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	77,1±10,0	79,2±7,7	ns
ИВСАДдн, %	29,5±28,1	39,9±25,8	ns
ИВДАДдн, %	26,3±30,2	30,6±23,5	ns
ВарСАДдн	14,4±3,7	12,4±3,1	ns
ВарДАДдн	11,6±2,8	10,3±3,4	*
СрСАДн, мм рт. ст.	122,3±12,3	121,4±18,6	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	69,8±6,6	70,8±6,8	ns
ИВСАДн, %	50,1±36,3	43,0±35,4	ns
ИВДАДн, %	46,5±26,9	46,1±26,1	ns
ВарСАДн	12,3±2,9	11,2±2,8	ns
ВарДАДн	9,8±2,7	9,8±1,9	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	51,1±10,1	52,9±10,2	ns
СНС САД, %	4,1±11,1	7,8±7,9	ns
СНС ДАД, %	8,9±11,0	10,2±5,5	ns
Величина утреннего подъема САД	48,1±12,3	46,8±16,2	ns
Величина утреннего подъема ДАД	38,6±10,0	34,3±14,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	22,5±18,2	23,3±19,5	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	20,4±19,7	25,3±22,8	ns

Таблица 9. Сравнение показателей исходного профиля СМАД в группах «дипперов» и «нон-дипперов»

	Исходно (1-я точка), «дипперы» (n=12)	Исходно (1-я точка), «нон-дипперы» (n=18)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	146,3±9,2	149,4±11,7	*
СрДАДдн, мм рт. ст.	89,8±10,4	94,7±12,3	ns
ИВСАДдн, %	78,7±24,2	79,8±21,6	***
ИВДАДдн, %	64,1±29,2	71,3±25,0	*
ВарСАДдн	12,1±4,0	13,8±3,0	ns
ВарДАДдн	10,3±3,0	11,0±2,5	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	126,0±6,9	146,6±16,1	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	74,1±8,0	86,2±9,2	ns
ИВСАДн, %	65,2±22,3	93,9±9,0	ns
ИВДАДн, %	58,5±23,3	85,4±15,0	**
ВарСАДн	12,8±4,8	16,1±7,0	ns
ВарДАДн	11,1±3,0	11,7±4,9	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	54,8±8,5	58,6±8,7	ns
СНС САД, %	14,5±3,4	1,9±5,8	ns
СНС ДАД, %	18,5±3,6	6,2±3,9	ns
Величина утреннего подъема САД	49,2±15,8	50,4±21,8	ns
Величина утреннего подъема ДАД	34,5±8,2	40,1±15,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	19,5±9,8	34,1±24,9	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	13,2±6,9	25,8±37,2	ns

Таблица 10. Сравнение показателей профиля СМАД в группах «дипперов» и «нон-дипперов», 2-я точка

	2-я точка, «дипперы» (n=12)	2-я точка, «нон-дипперы» (n=18)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	132,8±8,8	129,8±10,6	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	81,5±7,3	78,3±8,6	ns
ИВСАДдн, %	44,3±25,6	35,3±26,6	ns
ИВДАДдн, %	33,1±27,5	28,7±25,9	ns
ВарСАДдн	13,2±3,5	13,3±3,4	ns
ВарДАДдн	10,8±2,5	10,9±3,1	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	116,5±10,9	121,8±15,7	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	69,5±9,0	70,3±6,5	ns
ИВСАДн, %	32,9±33,3	46,2±35,0	ns
ИВДАДн, %	37,3±29,2	46,3±25,7	ns
ВарСАДн	11,0±2,5	11,7±2,8	ns
ВарДАДн	9,5±3,1	9,8±2,2	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	49,9±5,9	52,1±9,9	ns
СНС САД, %	11,2±5,6	6,2±9,3	ns
СНС ДАД, %	13,5±8,4	9,6±8,2	ns
Величина утреннего подъема САД	49,3±17,6	47,4±14,2	ns
Величина утреннего подъема ДАД	41,8±18,4	36,2±12,2	ns
Скорость утреннего подъема САД	27,0±23,2	22,9±18,4	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	33,3±34,8	23,1±21,0	ns

него приема и $121,4 \pm 18,6$ и $70,8 \pm 6,6$ мм рт. ст. соответственно в группе вечернего приема. ВарАД ночью между группами статистически достоверно не различалась и была в пределах нормальных значений: в группе утреннего приема ВарСАДн $12,3 \pm 2,9$, ВарДАДн $9,8 \pm 2,7$; в группе вечернего приема $11,2 \pm 2,8$ и $9,8 \pm 1,9$ соответственно. Среднее пульсовое АД также не различалось между двумя группами: $51,1 \pm 10,1$ мм рт. ст. в группе утреннего приема, $52,9 \pm 10,2$ мм рт. ст. в группе вечернего приема. Интересны цифры СНС АД. Несмотря на отсутствие статистической значимости, и СНС САД, и СНС ДАД были выше в группе вечернего приема препарата (СНС САД $7,8 \pm 7,9\%$ и СНС ДАД $10,2 \pm 5,5\%$ против СНС САД $4,1 \pm 1,1\%$ и СНС ДАД $8,9 \pm 1,0\%$ в группе утреннего приема). Величина утреннего подъема АД не различалась в обеих группах: величина утреннего подъема САД $48,1 \pm 12,3$ мм рт. ст., ДАД – $38,6 \pm 10,0$ мм рт. ст. в группе утреннего приема, в группе вечернего приема – величина утреннего подъема САД $46,8 \pm 16,2$ мм рт. ст., ДАД $34,3 \pm 14,0$ мм рт. ст. Скорость утреннего подъема АД также не отличалась: САД/ДАД – $22,5 \pm 18,2/20,4 \pm 19,7$ мм рт. ст. в группе утреннего приема, $23,3 \pm 19,5/25,3 \pm 22,8$ – в группе вечернего приема.

Исходные параметры СМАД групп пациентов, составивших группу «дипперов» и «нон-дипперов» (табл. 9), статистически достоверно различались по ряду параметров: СрСАДн («дипперы»/«нон-дипперы» $146,3 \pm 9,2/149,4 \pm 11,7$ мм рт. ст.), ИВСАДн ($78,7 \pm 24,2/79,8 \pm 21,6\%$), ИВДАДн ($64,1 \pm 29,2/71,3 \pm 25,0$). СНС САД/ДАД составила $14,5 \pm 3,4/18,5 \pm 3,6$ в группе «дипперов», $1,9 \pm 5,8/6,2 \pm 3,9$ в группе «нон-дипперов».

Через 2 мес терапии (2-я точка; табл. 10) значения СМАД в обеих группах статистически достоверно не отличались друг от друга. Средние значения САД и ДАД в дневные и ночные часы были близки к целевым значениям АД: $135/85$ мм рт. ст. (день) и $120/75$ (ночь). СрСАДн/СрДАДн – $132,8 \pm 8,8/69,5 \pm 9,0$ мм рт. ст. («дипперы»), $129,8 \pm 10,6/70,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. («нон-дипперы»); СрСАДн/СрДАДн – $116,5 \pm 10,9/69,5 \pm 9,0$ мм рт. ст. («дипперы»), $121,8 \pm 15,7/70,3 \pm 6,5$ («нон-дипперы»).

Безопасность и переносимость терапии

При включении в исследование и через 8 нед показатели общего и биохимического анализов крови статистически достоверно не изменялись и оставались в пределах нормальных значений, что свидетельствует о безопасности лечения.

Выводы

Через 8 нед приема фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) в обеих группах «нон-дипперов»: и вечернего, и утреннего приема – отмечалась положительная динамика практически всех параметров СМАД. При этом в группе вечернего приема препарата более выраженными и статистически значимыми были изменения ДАДн, тогда как в группе утреннего приема, напротив, в показателях САДн; в этой группе в ночные часы статистически значимо снижались СрСАДн и СНС САД. Небольшое число пациентов в исследуемых группах могло привести к недостижению статистической значимости остальных показателей. Был отмечен равнозначно хороший эффект с достижением целевых цифр АД вне зависимости от времени приема препарата. СНС АД (как систолического, так и диастолического) была более выражена (статистически недостоверно) в группе вечернего приема лекарств. При исходном сравнении характеристик групп «нон-дипперов» и «дипперов» был выявлен статистически значимо более низкий показатель психологического компонента здоровья (МН) опросника SF-36 в группе «нон-дипперов». Через 8 нед приема отмечалось его статистически достоверное повышение. Разница значений параметров физического и психологического здоровья между группами на 2-м визите была статистически недостоверной.

Комбинированный препарат Нолипрел А Би-Форте (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг) может быть рекомендован как для утреннего, так и для вечернего назначения пациентам как с нормальным суточным профилем АД, так и с исходно недостаточно выраженным снижением АД в ночные часы.

Литература/References

- Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245–9.
- Palmas W, Pickering TG, Teresi J et al. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus. *Hypertension* 2009; 53: 120–7.
- Hill L. Arterial pressure in man while sleeping, resting, waking, bathing. *J Physiol (London)* 1898; 22: xxvi–xxix.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
- Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med* 2007; 65 (4): 127–31.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–29.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13: 325–32.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1090–8.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 645–53.
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–70.
- 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: 69–76.
- Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 125–33.
- Zannad F. Practical relevance of the 24-hour trough: peak ratio of antihypertensive drugs. *J Hypertens Suppl* 1995; 13 (2): S109–S112.
- Meredith PA, Elliott HL. FDA guidelines on trough: peak ratios in the evaluation of antihypertensive agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl. 5): S26–S30.
- Meredith PA. New FDA guidelines on the treatment of hypertension: comparison of different therapeutic classes according to trough/peak blood pressure responses. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87 (11): 1423–9.
- Mallion JM, Asmar R, Boutelant S, Guez D. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (4): 673–8.
- Guez D, Mallion JM, Degaute JP et al. Treatment of hypertension with indapamide 1.5 mg sustained-release form: synthesis of results. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89 (Spec 4): 17–25.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–40.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.
- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH et al; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54 (4): 724–30.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
- Dolan E, Stanton AV, Thom S et al; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patient – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27 (4): 876–85.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3). / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossijskie rekomendatsii (chetvertij peresmotr). *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3). [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксенова Анна Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Елфимова Евгения Михайловна – лаборант-исследователь, лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: alelitvin@yandex.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com