

Хронофармакотерапия и коррекция показателей центрального давления в аорте, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших ишемический инсульт

Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., *Калинина С.В., Заболотских Т.Б.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, ул. Митрофана Седина, 4, г. Краснодар 350063, Краснодарский край, Российская Федерация

Аннотация

Цель: оценить динамику показателей центрального аортального давления (ЦАД) и кардиопротективный эффект антигипертензивной хронофармакотерапии у больных артериальной гипертонией (АГ), перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Материалы и методы. В исследование включены 119 больных АГ, перенесших ИИ; пациенты рандомизированы методом случайных чисел в 2 группы в зависимости от варианта хронофармакотерапии: группа 1 (n=60) – больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и валсартан 160 мг; группа 2 (n=59) – индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг утром и перед сном. Через 2 месяца фармакотерапии оценивалось достижение целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД). В группе 1 ЦУ АД был зафиксирован у 47 (78,3%), в группе 2 – у 56 (94,9%) человек (p<0,05). Остальным пациентам, не достигшим ЦУ АД, проводилась коррекция антигипертензивной терапии, и они исключались из дальнейшего наблюдения. Соответственно, дальнейшее наблюдение осуществлялось у 47 человек 1-й группы (группа 1а) и 56 – во 2-й (группа 2а). Исходно и через 12 месяцев терапии всем больным, достигшим ЦУ АД, проводилась эхокардиография (Эхо-КГ) («ALOKA SSD 2500», Япония), а также суточное мониторирование АД с определением центрального давления в аорте (ЦАД) (ООО «Петр Телегин» BPLabVasotens, Россия). Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoftInc, США).

Результаты. На момент включения в исследование основные параметры ЦАД и Эхо-КГ в обеих группах пациентов были равнозначными. Через 12 месяцев во 2а группе регистрировалось статистически более значимое, чем в группе 1а, уменьшение основных параметров ЦАД (среднесуточного систолического и диастолического давления в аорте, пульсового давления в аорте, индекса аугментации в аорте, амплификация пульсового давления, длительность периода изгнания, индекс эффективности субэндокардиального кровотока), а также показателей Эхо-КГ (конечно-систолический и конечно-диастолический размеры, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ), масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, фракция выброса) (p<0,05). Кроме того, в группе 2а значимо чаще по сравнению с группой 1а регистрировалась нормализовавшаяся на фоне терапии геометрия миокарда ЛЖ (p<0,05).

Заключение. У пациентов с АГ, перенесших ИИ, прием индапамида ретард утром и двукратное назначение валсартана обеспечивало более выраженную положительную динамику основных параметров ЦАД и Эхо-КГ, а также улучшение геометрии миокарда ЛЖ по сравнению с однократным назначением комбинации диуретика и сартана в утренние часы.

Ключевые слова: ишемический инсульт; хронофармакотерапия; центральное аортальное давление; ремоделирование миокарда левого желудочка

Информация о соблюдении этических норм. Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета ГБУЗ ККБ №2 МЗ КК (протокол № 52 от 13.11.2013 г.).

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации его результатов.

Конфликт интересов. Автор статьи Скибицкий В.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но не имеет отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах авторы не заявляют.

Авторский вклад по системе Credit. Все авторы соответствуют международным критериям авторства CMJE. Авторский вклад (по системе Credit): концептуализация, методология исследования – Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.; программное обеспечение, верификация данных, формальный анализ – Калинина С.В., Заболотских Т.Б.; проведение исследования, ресурсы, администрирование данных – Калинина С.В., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.; подготовка и создание черновика рукописи, визуализация – Калинина С.В., Фендрикова А.В., Заболотских Т.Б.; подготовка и создание рукописи и её редактирование – Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.; руководство исследованием, администрирование проекта – Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.

Информация об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Калинина Светлана Викторовна, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России, ул. Митрофана Седина, 4, г. Краснодар 350063, Краснодарский край, Российская Федерация, e-mail: tikhsvt7ar@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8537-2887

Скибицкий Виталий Викентьевич, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: vvsdoctor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7750-7358

Фендрикова Александра Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: alexandra2310@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4323-0813

Заболотских Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: ztb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8476-7641

Для цитирования: Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Калинина С.В., Заболотских Т.Б. Хронофармакотерапия и коррекция показателей центрального давления в аорте, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт. Системные гипертензии. 2024;21(3):15-22. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-3-15-22>

ORIGINAL ARTICLE

Chronopharmacotherapy and correction of central pressure in the aorta, structural and functional state of the left ventricular in patients with arterial hypertension and ischemic stroke

Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova, *Svetlana V. Kalinina, Tatiana B. Zabolotskyh

Kuban State Medical University, st. Mitrofan Sedin, 4, Krasnodar 350063, Russian Federation

Abstract

Objective. To evaluate the dynamics of central aortic pressure and the cardioprotective effect of antihypertensive chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension (AH) and ischemic stroke.

Materials and methods. The study included 119 patients with AH who has suffered an ischemic stroke; patients were randomized in 2 groups depending on the chronopharmacotherapy option: group 1 (n=60) – patients who received indapamide retard 1.5 mg and valsartan 160 mg in the morning; group 2 (n=59) – indapamide retard 1.5 mg in the morning and valsartan 80 mg each in the morning and before bedtime. After 2 months of pharmacotherapy, the achievement of the target level of blood pressure was assessed. In group 1, blood pressure was recorded in 47 (78.3%), in group 2 – in 56 (94.9%) patients ($p<0.05$). The rest of the respondents, who did not reach the blood pressure target, underwent correction of antihypertensive therapy and were excluded from further follow-up. Accordingly, further follow-up was carried out in 47 patients of group 1 (group 1a) and 56 patients of group 2 (group 2a). Initially and after 12 months of therapy, echocardiography parameters ("ALOKA SSD 2500", Japan), as well as daily blood pressure monitoring with determination of central aortic pressure (Peter Telegin LLC BPLabVasotens, Russia) were performed. The results of the study were processed using the Statistica 12.0 program (StatSoftInc, USA).

Results. At the time of inclusion in the study, the main parameters of the central aortic pressure and echocardiography parameters in both groups of patients were equivalent. After 12 months a statistically more significant decrease in the main parameters of the central aortic pressure (average daily systolic and diastolic pressure in the aorta, pulse pressure in the aorta, augmentation index in the aorta, amplification of pulse pressure, duration of the expulsion period, subendocardial blood flow efficiency index), as well as echocardiography indicators was recorded in group 2a (end-systolic and end-diastolic dimensions, thickness of the interventricular septum, thickness of the posterior wall of the left ventricular myocardium, left ventricular myocardial mass, left ventricular myocardial mass index and ejection fraction) ($p<0.05$). The left ventricular myocardial geometry normalized during therapy was recorded significantly more often in group 2a than in group 1a ($p<0.05$).

Conclusion. Two times a day intake of valsartan with thiazideli-like diuretic in the morning facilitated more significant improvement of central aortic pressure, echocardiography parameters and as well as an improvement in the geometry of the left ventricular myocardium comparing to just morning intake.

Keywords: ischemic stroke; chronopharmacotherapy; central aortic pressure; left ventricular myocardial remodeling

Information on compliance with ethical standards. The protocol of the study was approved at a meeting of the local ethics committee of GBUZ KKB No. 2 of the Ministry of Health of the KK (Protocol No. 52 dated 11/13/2013).

The source of financing. The authors declare the lack of external funding for the research and publication of its results.

Conflict of interest. The author of the article, Vitaliy V. Skibitsky, is a member of the editorial board of the journal Systemic Hypertension, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors do not declare any other conflicts.

The author's contribution according to the Credit system. All authors meet the CMJE international authorship criteria. Author's contribution (according to the Credit system): conceptualization, research methodology – Skibitsky V.V., Fendrikova A.V.; software, data verification, formal analysis – Kalinina S.V., Zabolotskikh T.B.; research, resources, data administration – Kalinina S.V., Skibitsky V.V., Fendrikova A.V.; preparation and draft of the manuscript, visualization – Kalinina S.V., Fendrikova A.V., Zabolotskikh T.B.; preparation and creation of the manuscript and its editing – Skibitsky V.V.; research management, project administration – Skibitsky V.V., Fendrikova A.V.

About the authors:

***Corresponding author:** Svetlana V. Kalinina, assistant of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, st. Mitrofan Sedin, 4, Krasnodar 350063, Russian Federation, e-mail: tikhsvt7ar@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8537-2887

Vitaliy V. Skibitsky, Professor, Dr. Of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: vvsdoctor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7750-7358

Alexandra V. Fendrikova, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: alexandra2310@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4323-0813

Tatiana B. Zabolotskyh, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: ztb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8476-7641

For citation: Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova, Svetlana V. Kalinina, Tatiana B. Zabolotskyh. Chronopharmacotherapy and correction of central pressure in the aorta, structural and functional state of the left ventricular in patients with arterial hypertension and ischemic stroke Systemic Hypertension. 2024;21(3):15-22 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-3-15-22>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 05.09.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 04.10.2024

Введение

Цереброваскулярная патология, в частности ишемический инсульт (ИИ), достаточно часто взаимосвязана с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) и ассоциированными с ней прогностически важными факторами: высокой вариабельностью артериального давления (АД) в течение суток, гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), гипертонической энцефалопатией, гипертоническим нефроангиосклерозом и др. [1-5]. В частности, при наличии гипертрофии миокарда ЛЖ риск развития ИИ возрастает в три раза [6]. Кроме того, в 30-40% случаев ИИ является результатом эмболии тромбами, которые формируются в полостях сердца вследствие значительного морфологического и функционального изменения левых отделов сердца на фоне длительно существующей АГ [5]. В свою очередь ремоделирование миокарда ЛЖ является результатом не только стойкого повышения систолического АД (САД) в плечевой артерии, но и центрального давления в аорте (ЦАД). Так, в исследовании Strong Heart была продемонстрирована связь между повышением центрального САД и увеличением индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), развитием концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ [2]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [7,8]. Следует отметить, что высокие значения систолического давления в аорте (САД_{ао}), пульсового давления в аорте (ПАД_{ао}) и индекса аугментации в аорте (АІх_{ао}) напрямую ассоциированы с гипертрофией сосудистой стенки и прогрессированием атеросклероза сонных артерий [7]. Следовательно, высокие значения параметров, характеризующих ЦАД, можно расценивать как факторы риска развития церебро- и кардиоваскулярных осложнений [9].

Немаловажную роль в развитии ИИ играют и циркадные колебания АД [10]. Известно, что риск ИИ возрастает на фоне недостаточного снижения АД в ночные часы и значительного его повышения ранним утром [10-13]. В этой связи представляется важным эффективный контроль АД не только в дневные, но и ночные часы. Одним из подходов, позволяющих обеспечить суточный контроль АД, является хронофармакотерапия. Возможности хронофармакотерапии у пациентов с АГ активно дискутируются, а результаты клинических исследований достаточно противоречивы. Тем не менее эффективность хронофармакотерапии у больных АГ, перенесших ИИ, а также ее влияние на показатели ЦАД и структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ, являющимися важными предикторами цереброваскулярных осложнений, практически не изучены. В связи с этим целью исследования стало определение динамики показателей ЦАД и оценка кардиопротективного эффекта ан-

тигипертензивной хронофармакотерапии у больных артериальной гипертензией, перенесших ИИ.

Материалы и методы

В исследование включено 119 пациентов с АГ, перенесших ИИ, медиана возраста которых составила 63 (54-72) года. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, достигшие 18 лет; установленная АГ [14,15]; перенесенный ИИ после истечения 4 недель от острого периода (при стабилизации неврологического статуса, системной и церебральной гемодинамики). Не включались больные при наличии: суточного профиля АД «over-dipper», геморрагического инсульта, инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии напряжения III-IV функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточности II-IV ФК (NYHA), пороков сердца, сложных нарушений ритма и проводимости, симптоматических АГ, тяжелых соматических заболеваний, определяющих неблагоприятный прогноз, непереносимости блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и тиазидоподобных диуретиков (ТД).

Исследование проводилось согласно стандартам Надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации, протокол одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ ККБ №2 МЗ КК – №52 от 13.11.2013 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование являлось рандомизированным, открытым, проспективным, сравнительным в параллельных группах. Все пациенты методом случайных чисел были распределены в 2 группы в зависимости от варианта хронофармакотерапевтического подхода: группа 1 (n=60) – больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и валсартан 160 мг; группа 2 (n=59) – индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг утром и вечером перед сном. Антигипертензивная терапия (АГТ) была согласована с врачом-неврологом. Частота назначения метаболических препаратов, рекомендованных неврологом, была сопоставимой во всех сравниваемых группах. Эффективность АГТ определялась по результатам измерений офисного АД и суточного мониторирования (СМ) АД [16]. Через 1 месяц от начала терапии при отсутствии достижения целевого уровня (ЦУ) АД доза валсартана увеличивалась в зависимости от уровня артериального давления (в среднем от 240 до 320 мг/сутки). В результате через 2 месяца лечения в группе 1 ЦУ АД был зафиксирован у 47 (78,3%), в группе 2 – у 56 (94,9%) человек (p<0,05). Остальным респондентам, не достигшим ЦУ АД, проводилась коррекция антигипертензивной терапии, и они исключались из дальнейшего наблюдения [14, 15]. Таким образом, были определены две

группы больных с оптимальным контролем АД: группа 1а – 47 человек и группа 2а – 56 человек (рис. 1).

Всем пациентам, достигшим ЦУ АД через 2 месяца терапии, исходно и через 12 месяцев АГТ проводилось эхокардиографическое (Эхо-КГ) исследование («ALOKA SSD 2500», Япония) с оценкой конечного систолического и диастолического размеров (КСР и КДР) миокарда ЛЖ, толщины задней стенки (ТЗС) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ, массы и индекса массы миокарда (ММ и ИММ) ЛЖ. Также проводилось СМАД с оценкой основных параметров ЦАД: среднесуточного систолического и диастолического АД (САД24ао и ДАД24ао), пульсового давления в аорте (ПАДао), индекса аугментации в аорте (АІхао), амплификации пульсового давления (РРА), длительности периода изгнания (ЕD), индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), вариабельности САД и ДАД в аорте (VarСАДао и VarДАДао).

Для статистической обработки результатов использовали программу STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные при распределении, отличном от нормального, представлены в виде медиан и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентиль) (Me[LQ;UQ]), качествен-

ные переменные – как число (процент). Сравнение групп по количественным данным, при распределении, отличном от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для анализа таблиц сопряженности $p \times m$, где ($p > 2$, $m > 2$) использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На момент включения в исследование значимых межгрупповых различий по основным анамнестическим и клиническим параметрам не выявлено (табл. 1).

Через 1 месяц от начала лечения при отсутствии достижения целевого уровня (ЦУ) АД доза сартана увеличивалась в зависимости от уровня АД. Через 2 месяца фармакотерапии в группе 1 ЦУ АД был зафиксирован у 47 (78,3%) (группа 1а), в группе 2 – у 56 (94,9%) человек (группа 2а) ($p < 0,05$). Остальным респондентам, не достигшим ЦУ АД, проводилась коррекция АГТ и они исключались из дальнейшего наблюдения [14,15]. Медиана суточной дозы валсартана через 2 месяца терапии в двух группах была сопоставимой.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с АГ и ИИ до начала хронофармакотерапии [составлено авторами]

Table 1. Clinical characteristics of patients with hypertension and an ischemic stroke before the start of chronopharmacotherapy [compiled by the authors]

Показатель	Группа 1 n=60	Группа 2 n=59	p
Возраст, годы	65,5 [55,5;74,5]	63 [57;72]	0,061
Длительность АГ, годы	10 [6;11]	10 [6;12]	0,45
Количество мужчин, n (%)	22 (36,7)	25 (42,4)	0,062
Количество женщин, n (%)	38 (63,3)	34 (57,6)	0,055
Офисное САД, мм рт. ст.	147 [140;159]	146 [142;164]	0,063
Офисное ДАД, мм рт. ст.	90 [79;94]	90 [84;95]	0,46
ЧСС, уд/мин	69 [61;70]	68 [60;75]	0,064
ИМТ, кг/м ²	30,7 [28,3;32,9]	30,7 [27,8;33,1]	0,42

Примечание/ Note: здесь и далее данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала – Me (25-й перцентиль – 75-й перцентиль) (here and further, the data are presented in the form of median and interquartile interval – Me (25th percentile – 75th percentile)), САД – систолическое артериальное давление (systolic blood pressure); ДАД – диастолическое артериальное давление (diastolic blood pressure); ЧСС – частота сердечных сокращений (heart rate); ИМТ – индекс массы тела (body mass index); p – статистическая значимость различий показателей у пациентов 1-й и 2-й групп (statistical significance of differences in indicators in patients of the 1st and 2nd groups)

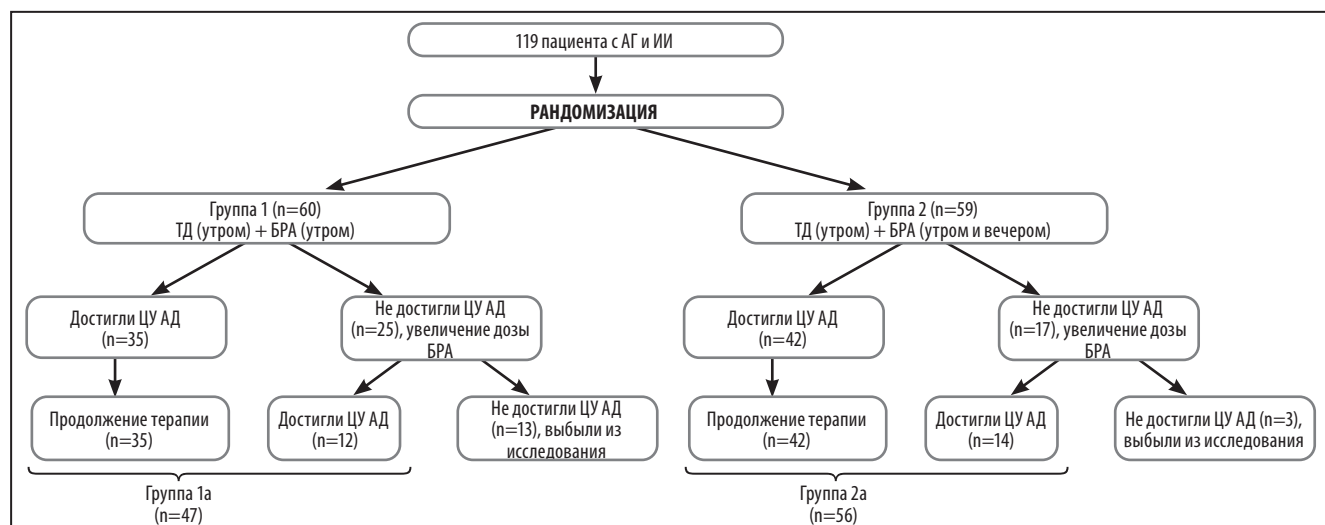


Рисунок 1. Дизайн исследования [составлен авторами]

Figure 1. Design of the study [compiled by the authors]

Примечание/ Note: АГ – артериальная гипертензия (arterial hypertension), ИИ – ишемический инсульт (ischemic stroke), ТД – тиазидоподобный диуретик (thiazide-like diuretic), БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II (angiotensin II receptor blocker), ЦУ АД – целевой уровень артериального давления (target blood pressure level)

При сравнении основных анамнестических и клинических параметров у пациентов, достигших ЦУ АД через 2 месяца терапии, значимых межгрупповых различий не регистрировалось (табл. 2).

Анализ результатов оценки ЦАД и показателей Эхо-КГ проводился только у лиц, достигших ЦУ АД.

На момент включения в исследование основные показатели ЦАД в двух исследуемых группах были сопоставимы (табл. 3).

Через 12 месяцев лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика изучаемых показателей ЦАД (табл. 4). Вместе с тем применение диуретика утром в комбинации с двукратным приемом сартана обеспечивало более значимые улучшения параметров ЦАД по сравнению с назначением обоих препаратов в утренние часы. При сравнении динамики показателей ЦАД выявлено статистически значимое преимущество применения индапамида ретард утром в ком-

Таблица 2. Клиническая характеристика больных с АГ и ИИ, достигших ЦУ АД через 2 недели АГТ, до начала терапии [составлено авторами]

Table 2. Clinical characteristics of patients with hypertension and an ischemic stroke who reached the blood pressure target after 2 weeks of antihypertensive therapy, before the start of therapy [compiled by the authors]

Показатель	Группа 1а n=47	Группа 2а n=56	р
Возраст, годы	65 [55;74]	63 [57;72]	0,063
Длительность АГ, годы	10 [6;11]	10 [6;12]	0,45
Количество мужчин, n (%)	19 (40,4)	23 (41,1)	0,061
Количество женщин, n (%)	28 (59,6)	33 (58,9)	0,055
Офисное САД, мм рт. ст.	145 [139;159]	145 [141;160]	0,46
Офисное ДАД, мм рт. ст.	89 [78;94]	90 [83;95]	0,066
ЧСС, уд/мин	68 [60;70]	68 [60;75]	0,44
ИМТ, кг/м ²	30,4 [28,1;32,7]	30,5 [27,1;32,8]	0,45

Примечание/ Note: САД – систолическое артериальное давление (systolic blood pressure); ДАД – диастолическое артериальное давление (diastolic blood pressure); ЧСС – частота сердечных сокращений (heart rate); ИМТ – индекс массы тела (body mass index); р – статистическая значимость различий показателей у пациентов 1-й и 2-й групп (statistical significance of differences in indicators in patients of the 1st and 2nd groups.)

Таблица 3. Показатели ЦАД у больных АГ с ИИ до начала хронофармакотерапии [составлено авторами]

Table 3. The central aortic pressure patient's parameters with hypertension and ischemic stroke before the start of chronopharmacotherapy [compiled by the authors]

Показатель	Группа 1а (n=47)	Группа 2а (n=56)	р
САД24ао, мм рт. ст.	136,5 [118;146]	140 [119;150]	0,058
ДАД24ао, мм рт. ст.	72 [65;88]	75 [67;90]	0,056
ПАДАо, мм рт. ст.	53 [39;66]	55 [40;68]	0,062
Alxao, %	34 [25,5;41]	38 [25;42]	0,055
PPA, %	122 [118;127]	123 [120,5;131]	0,063
ED, мс	329 [304;341]	332 [305;345]	0,063
SEVR, %	124 [120;137]	123,5 [119;136]	0,06
VarСАДАо, мм рт. ст.	12 [10;13]	13 [10;15]	0,062
VarДАДАо, мм рт. ст.	12 [10;14]	12 [10;16]	0,46

Примечание/ Note: САД24ао – среднесуточное систолическое АД (average daily systolic blood pressure), ДАД24ао – среднесуточное диастолическое АД (average daily diastolic blood pressure), ПАДАо – пульсовое давление в аорте (pulse pressure in the aorta), Alxao – индекс augmentation в аорте (index of augmentation in the aorta), PPA – амплификация пульсового давления (amplification of pulse pressure), ED – длительность периода изгнания (duration of the period of exile), SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока (index of subendocardial blood flow efficiency), VarСАДАо – вариабельность САД в аорте (variability of SAD in the aorta), VarДАДАо – вариабельность ДАД в аорте (variability of DAD in the aorta); р – статистическая значимость различий показателей у пациентов 1-й и 2-й групп (statistical significance of differences in indicators in patients of the 1st and 2nd groups)

Таблица 4. Динамика показателей ЦАД на фоне лечения и сравнительная эффективность хронофармакотерапии у больных АГ с ИИ в группах 1а и 2а [составлено авторами]

Table 4. Dynamics of the central aortic pressure during treatment and comparative effectiveness of chronopharmacotherapy in patients with hypertension and ischemic stroke in groups 1a and 2a [compiled by the authors]

Показатель	Группа 1а ТД (утром) + БРА (утром) (n=47)			Группа 2а ТД (утром) + БРА (утром + вечером) (n=56)			р
	Исходно	Через 12 месяцев терапии	Δ%	Исходно	Через 12 месяцев терапии	Δ%	
САД24ао, мм рт. ст.	136,5 [118;146]	130 [116;132]	-4,4*	142 [122;151]	120,5 [111;123,5]	-17,1*	0,001
ДАД24ао, мм рт. ст.	72 [65;88]	70 [66;86]	-3,5*	86 [80;94]	67 [58;70]	-23,4*	0,0001
ПАДАо, мм рт. ст.	53 [39;66]	49 [39;60]	-4,9*	58 [47;70]	45 [33;51]	-20,3*	0,0001
Alxao, %	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*	0,001
ED, мс	329 [304;341]	310 [295;325]	-8,7*	352 [325;407]	208 [200;223]	-41,3*	<0,0001
SEVR, %	124 [120;137]	135 [127;150]	5,6*	123,5 [105;126]	142 [123;154]	17,7*	0,001
VarСАДАо, мм рт. ст.	12 [10;13]	11 [9;11]	-9,1*	13 [10;15]	6 [5;8]	-40,9*	<0,0001
VarДАДАо, мм рт. ст.	12 [10;14]	11 [9,5;13]	-12,1*	12 [10;16]	6 [4;7,5]	-50,0*	<0,0001

Примечание/ Note: * – $p < 0,05$ статистическая значимость различий показателей до и через 12 месяцев лечения в группах 1а и 2а (statistical significance of differences in indicators before and after 12 months of treatment in groups 1a and 2a); Δ% – разница (в %) между показателями до и через 12 месяцев терапии (difference (in %) between indicators before and after 12 months of therapy), р – статистически значимая разница между показателями ЦАД через 12 месяцев терапии в группах 1а и 2а (statistically significant difference between the indicators of the central nervous system after 12 months of therapy in groups 1a and 2a), ТД – тиазидоподобный диуретик (thiazide-like diuretic), БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II (blocker of angiotensin II receptors)

бинации с двукратным приемом валсартана перед группой сравнения (табл. 4).

Показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ исходно были сопоставимы в обеих группах респондентов (табл. 5).

Через 12 месяцев хронофармакотерапии в обеих группах отмечалась положительная, но не равнозначная динамика основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ. В группе 2а изменения всех изучаемых показателей оказались более выраженными, чем в группе 1а ($p < 0,05$) (табл. 6).

Исходно в обеих группах с сопоставимой частотой регистрировались как нормальная геометрия миокарда ЛЖ, так и различные варианты ремоделирования: концентрическое ремоделирование (КРЛЖ), концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (КГЛЖ и ЭГЛЖ) (рис. 2).

Через 12 месяцев лечения в группе пациентов, получавших ТД утром и двукратно БРА (группа 2а), нормальная геометрия миокарда ЛЖ диагностировалась чаще, чем в группе 1а, а ЭГЛЖ, КРЛЖ и КГЛЖ выявлялась с одинаковой частотой (рис. 3).

Таким образом, через 12 месяцев применения двух вариантов комбинированной АГТ у больных АГ, перенесших ИИ, в большинстве случаев имело место достижение целевых значений АД, а также регистрировалась существенная положительная динамика основных параметров ЦАД и структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ. В исследовании продемонстрировано преимущество применения валсартана двукратно (утром и вечером перед сном) в комбинации с индапамидом ретард утром (группа 2а) по сравнению с назначением обоих препаратов в утренние часы (группа 1а).

Таблица 5. Показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ до начала хронофармакотерапии у больных АГ с ИИ [составлено авторами]

Table 5. Indicators of the structural and functional state of the left ventricle myocardium before the start of chronopharmacotherapy in patients with hypertension and ischemic stroke [compiled by the authors]

Показатель	Группа 1а (n=47)	Группа 2а (n=56)	p
КСР, мм	37 [30;40]	40 [46;39]	0,063
КДР, мм	49 [46;52]	50 [47;51]	0,41
ТМЖП, мм	12 [10;13]	12 [12;14]	0,46
ТЗСЛЖ, мм	10 [9;11]	11 [10;11]	0,41
ММЛЖ, г	225,8 [192,7;256,2]	227,6 [193,1;259,3]	0,062
ИММЛЖ, г/м ²	120,5 [107,1;125,8]	121,3 [108,8;124,4]	0,42
ФВ, %	55 [55;55]	54 [52;55]	0,45

Примечание/ Note: КСР – конечный систолический размер миокарда левого желудочка (final systolic size of the left ventricular myocardium); КДР – конечный диастолический размер миокарда левого желудочка (final diastolic size of the left ventricular myocardium); ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (thickness of the interventricular septum); ТЗСЛЖ – толщины задней стенки левого желудочка (thickness of the posterior wall of the left ventricle); ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка (mass of the left ventricular myocardium); ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (mass index of the left ventricular myocardium); ФВ – фракция выброса левого желудочка (ejection fraction of the left ventricle); p – статистическая значимость различий показателей у пациентов 1а и 2а группы (statistical significance of differences in indicators in patients of the 1a and 2a groups)

Таблица 6. Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ на фоне лечения и сравнительная эффективность хронофармакотерапии у больных АГ с ИИ в группах 1а и 2а [составлено авторами]

Table 6. Dynamics of the main indicators of the structural and functional state of the left ventricle myocardium during treatment and the comparative effectiveness of chronopharmacotherapy in patients with hypertension and ischemic stroke in groups 1a and 2a [compiled by the authors]

Показатель	Группа 1а ТД (утром) + БРА (утром) (n=47)			Группа 2а ТД (утром) + БРА (утром + вечером) (n=56)			p
	Исходно	Через 12 месяцев терапии	Δ%	Исходно	Через 12 месяцев терапии	Δ%	
КСР, мм	37 [30;40]	35 [28;38]	–4,8*	40 [46;39]	32 [31;35,5]	–18,8*	0,001
КДР, мм	49 [46;52]	46 [44;49]	–5,7*	50 [47;51]	39 [37;40]	–20,9*	0,001
ТМЖП, мм	12 [10;13]	11 [9;12]	–8,3*	12 [12;14]	8 [7,5;9]	–33,3*	<0,0001
ТЗСЛЖ, мм	10 [9;11]	9 [9;10]	–10*	11 [10;11]	7 [7;8]	–36,4*	<0,0001
ММЛЖ, г	225,8 [192,7;256,2]	203 [156,4;234,8]	–6,8*	217,6 [173,1;239,3]	161,8 [137,6;189,5]	–20,9*	0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	120,5 [107,1;125,8]	112,4 [98,5;120,6]	–6,7*	121,3 [108,8;164,4]	99 [87,3;107,4]	–20,9*	0,0001
ФВ, %	55 [55;55]	57 [56;58]	3,6*	54 [52;55]	63 [61;65]	8,7*	0,01

Примечание/ Note: * – $p < 0,05$ статистическая значимость различий показателей до и через 12 месяцев лечения в группах 1а и 2а (statistical significance of differences in indicators before and after 12 months of treatment in groups 1a and 2a); Δ% – разница между показателями до и через 12 месяцев терапии (в %) в группах 1а и 2а (difference between indicators before and after 12 months of therapy (in %) in groups 1a and 2a); p – статистически значимая разница между показателями Эхо-КГ через 12 месяцев терапии в группах 1а и 2а (statistically significant difference between echocardiography indicators after 12 months of therapy in groups 1a and 2a); ТД – тиазидоподобный диуретик (thiazide-like diuretic); БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II (ARB is an angiotensin II receptor blocker)

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о важности контроля АД на протяжении суток и, особенно в ночные часы, у пациентов с АГ, перенесших ИИ. Подобный контроль был обеспечен использованием хронофармакотерапевтического подхода. Назначение валсартана двукратно (утром и вечером) совместно с утренним приемом диуретика сопровождалось более выраженным антигипертензивным эффектом, а также более значимыми изменениями показателей ЦАД и структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ по сравнению с применением диуретика и сартана в утренние часы.

Такой результат можно объяснить с позиции особенностей функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Научные изыскания последних десятилетий показали, что чрезмерная активность симпатической нервной системы (СНС) при недостаточном снижении АД в ночные часы может сопровождаться ночной гиперактивностью РААС и поддерживать высокие уровни ночного АД [16-19]. В нашей работе, опубликованной ранее, было продемонстрировано, что большая часть пациентов с АГ и ИИ имели тип суточного профиля АД «non-dipper» [16]. Возможно, назначение БРА дважды в сутки (утром и вечером перед сном) способствовало подавлению гиперактивности РААС и СНС в течение суток и, как результат, нормализовало суточный профиль АД у этих пациентов. Скорее всего, этим можно объяснить и улучшение показателей ЦАД и, как следствие, структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, регресс гипертрофии миокарда ЛЖ. Нельзя игнорировать и то, что валсартану свойственен относительно непродолжительный период полувыведения – от 6 до 9 часов. Следовательно, применение препарата дважды в сутки (утром и вечером

перед сном) приводило к более стабильному антигипертензивному и антиремоделирующему эффекту по сравнению с однократным его приемом за счет равномерного подавления активности РААС в течение суток [20].

Кроме того, полученные нами результаты могут быть связаны с изменением секреторной активности эпифиза. Известно, что с возрастом снижается выработка мелатонина шишковидной железой в ночные часы и, как следствие, происходит нарушение циркадных ритмов [16,21-23]. Учитывая медиану возраста наших пациентов (63 года) и преобладание больных с патологическим типом суточной кривой «non-dipper», нельзя исключить у них подобное нарушение. В ряде работ была продемонстрирована значимость мелатонина в биоритмологической регуляции функций сосудистой стенки. Мелатонин оказывает прямое влияние на гладкомышечные клетки сосудов, способствуя вазодилатации, что, в свою очередь оказывает косвенное позитивное влияние и на суточный профиль АД, и на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ [21,24]. Не исключено, что двукратное назначение сартана может приводить к улучшению микроциркуляции надталамической области в ночные и ранние утренние часы, а также улучшению секреции мелатонина в ночные часы шишковидной железой [20,25]. В определенной степени этим объясняются и позитивные изменения параметров ЦАД и геометрии миокарда ЛЖ у больных АГ, перенесших ИИ. Следует отметить, что данное предположение требует дальнейшего, более детального изучения.

Заключение

У пациентов с АГ, перенесших ИИ, утренний прием индапамида ретард и валсартана дважды в сутки (утром и вечером перед сном) обеспечивал более значимую позитивную

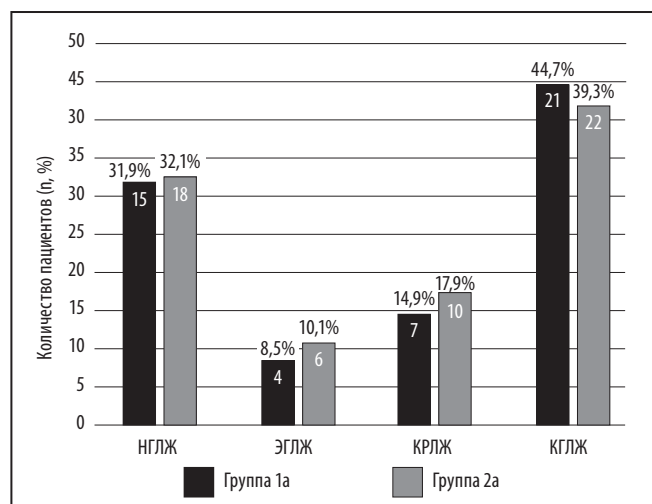


Рисунок 2. Количество больных с различными вариантами геометрии миокарда ЛЖ до начала хронофармакотерапии в группах 1а и 2а [составлено авторами]

Figure 2. The number of patients with different variants of left ventricular myocardial geometry before the start of chronopharmacotherapy in groups 1a and 2a [compiled by the authors]

Примечание/ Note: КГЛЖ – концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (concentric hypertrophy of the left ventricular myocardium), КРЛЖ – концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка (concentric remodeling of the left ventricular myocardium), НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка (normal geometry of the left ventricle), ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (eccentric hypertrophy of the left ventricular myocardium)

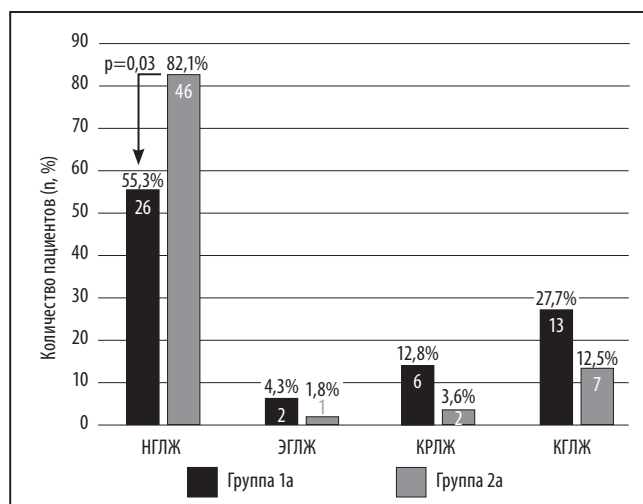


Рисунок 3. Количество больных АГ, перенесших ИИ, с разными вариантами геометрии миокарда ЛЖ через 12 месяцев хронофармакотерапии [составлено авторами]

Figure 3. The number of patients with hypertension who underwent ischemic stroke with different variants of geometry of the left ventricular myocardium after 12 months of chronopharmacotherapy [compiled by the authors]

Примечание/ Note: p – статистически значимая разница между количеством пациентов с нормальной геометрией миокарда ЛЖ на фоне хронофармакотерапии в группах 1а и 2а (statistically significant difference between the number of patients with normal LV myocardial geometry on the background of chronopharmacotherapy in groups 1a and 2a)

динамику основных параметров ЦАД и Эхо-КГ, способствовал улучшению геометрии миокарда ЛЖ по сравнению с применением БРА только в утренние часы в комбинации с диуретиком. Таким образом, хронофармакотерапевтиче-

ский подход, как эффективный инструмент не только контроля АД, но и кардиопротекции, может быть использован в реальной клинической практике у данной категории пациентов.

Список литературы/References:

- Shu J-E, Ying M-L, Chen XR, et al. Prognostic value of high-resolution magnetic resonance imaging in evaluating carotid atherosclerotic plaque in patients with ischemic stroke. *Medicine*. 2017;96(45):8515. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008515>
- Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J. Hypertens.* 2010;28(2):384-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328333d228>
- Ощепкова Е.В. Профилактика нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертонии. *Кардиология*. 2007;1:10-14. [Oshchepkova E.V. Prevention of cerebrovascular accidents in arterial hypertension. *Cardiology*. 2007;1:10-14. (In Russ.)]
- Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт: Руководство для врачей. Медицинское информационное агентство. 2013;400. [Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. Stroke: A Guide for Doctors. Medical information agency. 2013;400. (In Russ.)]
- Струтинский А.В., Голубев Ю.Ю., Струтинский В.А. и др. Эхокардиографические маркеры повышенного риска развития ишемического инсульта у больных гипертонической болезнью. *Лечебное дело*. 2018;1:72-81. ISSN: 2071-5315. [Strutynsky A.V., Golubev Yu.Yu., Strutynsky V.A. et al. Echocardiographic markers of increased risk of ischemic stroke in patients with hypertension. *Medical Affairs*. 2018;1:72-81. ISSN: 2071-531. (In Russ.)]
- Челышева И. А., Герасимова Ю. А., Линьков В. В., Бунина И. С. Факторы риска сочетания ишемического инсульта и инфаркта миокарда. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016;21(4):52-53. ISSN: 1606-8157. [Chelysheva I. A., Gerasimova Yu. A., Linkov V. V., Bunina I. S. Risk factors for the combination of ischemic stroke and myocardial infarction. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2016;21(4):52-53. ISSN: 1606-8157. (In Russ.)]
- Wang K.-L., Cheng H.-M., Chuang S.-Y. et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J. Hypertens.* 2009;27(3):461-467. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283220ea4>
- Sharman J.E., Fang Z.Y., Haluska B. et al. Left ventricular mass in patients with type 2 diabetes is independently associated with central but not peripheral pulse pressure. *Diabetes Care*. 2005;28(4):93-939. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.937>
- Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертонией? *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2016;3:2-10. [Karpov Yu.A. How to prevent early vascular aging in patients with arterial hypertension? *Atmosphere. Cardiology News* 2016;3:2-10. (In Russ.)]
- Eng H. Lo, Frank M. Faraci, Circadian Mechanisms in Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. *Circulation Research*. 2024;134(6):615-617. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.324462>
- Omama S, Yoshida Y, Ogawa A, Onoda T, Okayama A. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(12):1345-9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.090373>
- Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, et al. Is there any circadian variation consequence on acute case fatality of stroke? Takashima Stroke Registry, Japan (1990-2003). *Acta Neurol Scand.* 2012;125(3):206-12. Epub 2011 May 26. PMID: 21615351. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01522.x>
- Hermida RC, Mojón A, Smolensky MH, Fernández JR. Lowering nighttime blood pressure with bedtime dosing of antihypertensive medications: controversies in hypertension-pro side of the argument. *Hypertension*. 2021;78(3):879-93. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16500>
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786> [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian journal of cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003480>
- 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 гипертонией, перенесших ишемический инсульт. *РКЖ*. 2018;4(156):56-66 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-56-66> [Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Opolskaya S.V. Comparative analysis of the effect of chronopharmacotherapy on the daily profile of blood pressure, central pressure in the aorta and vascular wall rigidity in patients with arterial hypertension who suffered ischemic stroke. *RKJ*. 2018;4(156):56-66. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-56-66>
- Наумов С.С. Хронобиология инсульта: значение суточного периодизма. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2009;4:76-80. ISSN: 2073-8137 [Naumov S.S. Chronobiology of stroke: the importance of daily periodism. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2009;4:76-80. ISSN: 2073-8137. (In Russ.)]
- Ohashi N. Circadian rhythm of blood pressure and the renin - angiotensin system in the kidney. *Hypertension Research*. 2017;40 (5): 413-22. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.166>
- Hermida RC, Smolensky MH, Balan H, Castriotta RJ, Crespo JJ et al. Guidelines for the design and conduct of human clinical trials on ingestion-time differences - chronopharmacology and chronotherapy - of hypertension medications. *Chronobiol Int.* 2021;38(1):1-26. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33342316; PMCID: PMC8112296. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1850468>
- Леонова М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов AT II: особенности валсартана. *Медицинский совет*. 2014;17:66-71. ISSN: 2079-701X eISSN: 2658-5790 [Leonova M. V. Clinical pharmacology of AT II receptor antagonists: features of valsartan. *Medical Council*. 2014; 17: 66-71. ISSN: 2079-701X eISSN: 2658-5790]
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ, Esquifino AI, Hardeland R, Cardinali DP. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res.* 2005;7(4):293-318. <https://doi.org/10.1007/BF03033887>. PMID: 16179266
- Арушанян Э.Б. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина. *Буквинский медицинский вестник*. 2009;13(4):10-16. ISSN: 1684-7903. [Arushanyan E.B. Chronobiological features of stroke and the protective role of epiphyseal melatonin. *Bukvinsky Medical Bulletin*. 2009;13(4):10-16. ISSN:1684-7903. (In Russ.)]
- Костенко Е.В. Влияние хронофармакологической терапии мелатонином (мелаксен) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга у пациентов в восстановительном периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):56-64. [Kostenko E.V. Effect of chronopharmacological therapy with melatonin (melaxen) on the dynamics of sleep disorders, cognitive and emotional disorders, and brain-derived neurotrophic factor in patients in the recovery period of stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;117(3):56-64. (In Russ.)]
- Гриненко Т. Н. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме. *Клиническая медицина*. 2012;90(2):30-34. ISSN: 0023-2149. eISSN: 2412-1339. [Grinenko T. N. Melatonin as a marker of the severity of structural and functional changes in the heart and blood vessels in metabolic syndrome. *Clinical Medicine*. 2012;90(2):30-34. ISSN: 0023-2149. eISSN: 2412-1339. (In Russ.)]
- Zhang X, Li ZL, Crane JA, Jordan KL, Pawar AS al el.Valsartan regulates myocardial autophagy and mitochondrial turnover in experimental hypertension. *Hypertension*. 2014;64(1):87-93. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24752430; PMCID: PMC4057304. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02151>