

Опольская С.В., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Заболотских Т.Б., Скибицкий А.В.  
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

## КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНЗИТОРНУЮ ИШЕМИЧЕСКУЮ АТАКУ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Анализ кардиопротективной эффективности хронофармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Материал и методы   | Обследовано 174 больных с АГ и ТИА. Все пациенты рандомизированы в 3 группы в зависимости от варианта хронофармакотерапии: группа 1 (n=59) – больные, получавшие утром индапамид ретард 1,5 мг и валсартан 160 мг; группа 2 (n=58) – индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан 160 мг вечером; группа 3 (n=57) – индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг утром и вечером. Исходно и через 12 месяцев терапии всем больным проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) («ALOKA SSD 2500», Япония). Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoftInc, США).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Результаты          | До лечения основные параметры ЭхоКГ статистически значимо не различались в трех группах больных. Через 12 месяцев терапии позитивные изменения конечного систолического размера (КСР), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки миокарда левого желудочка (ТЗСЛЖ), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), фракции выброса (ФВ), а также соотношения максимальной скорости раннего потока и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку (Е/А), время изоволюметрического расслабления (IVRT) в группе с вечерним назначением сартана (группа 2) были более выраженными, чем у пациентов с однократным утренним приемом сартана (группа 1) ( $p<0,05$ ). В группе 3 степень изменения КСР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, ФВ, соотношения Е/А, времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и IVRT статистически значимо превосходили таковые в группе 1, а динамика КДР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ и соотношения Е/А, DT была лучше в 3-й группе, чем во 2-й ( $p<0,05$ ). Кроме того, в группе 3 через 12 месяцев лечения регистрировалось статистически большее число пациентов с нормализовавшейся геометрией ЛЖ, чем в группах 1 и 2 ( $p<0,05$ ). Число больных с нормальной диастолической функцией миокарда ЛЖ после терапии также стало статистически значимо больше в 3-й группе, чем в 1-й ( $p<0,05$ ), и оказалось сопоставимым с таковым во 2-й группе. |
| Заключение          | Таким образом, утренний прием индапамида ретард и двукратное назначение валсартана обеспечивало более выраженную положительную динамику основных параметров ЭхоКГ, улучшение геометрии и диастолической функции миокарда ЛЖ по сравнению с однократным назначением сартана только в утренние или в вечерние часы в комбинации с диуретиком.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ключевые слова      | Артериальная гипертония; транзиторная ишемическая атака; хронофармакотерапия; ремоделирование миокарда левого желудочка; диастолическая функция миокарда левого желудочка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Для цитирования     | Opolskaya S.V., Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Zabolotskich T.B., Skibitsky A.V. Cardioprotective potential of chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension who had a transient ischemic attack. Kardiologiya. 2021;61(11):33–41. [Russian: Опольская С.В., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Заболотских Т.Б., Скибицкий А.В. Кардиопротективные возможности хронофармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших транзиторную ишемическую атаку. Кардиология. 2021;61(11):33–41]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Автор для переписки | Опольская Светлана Викторовна. E-mail: tikhsvt7ar@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Острые нарушения мозгового кровообращения, включающие как транзиторную ишемическую атаку (ТИА), так и инсульт – междисциплинарная проблема, требующая включения в процесс лечения и реабилитации пациентов не только неврологов, но и кардиологов, терапевтов. Несмотря на то, что ТИА – это преходящий эпизод церебральной ишемии, доказано, что в первые

двое суток после нее риск развития ишемического инсульта (ИИ) увеличивается на 4–10%, в последующие 3 месяца – на 10–20% [1–3]. В дальнейшем, через 12 месяцев после ТИА, вероятность возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) возрастает в 13 раз, а в течение нескольких последующих лет – в 7 раз [2, 4–6].

Хорошо известно, что артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной и важнейшим фактором риска различных форм ОНМК: как преходящего (ТИА), так и стойкого характера (ишемический и геморрагический инсульты) [1, 2].

Еще одним из важных факторов риска ОНМК (в частности, ТИА и ИИ) является ремоделирование миокарда [7]. Доказано, что в 30–40% случаев ТИА и ИИ являются результатом эмболии тромбами, которые формируются в полостях сердца вследствие значительного морфологического и функционального изменения левых отделов сердца на фоне длительно существующей АГ [7]. Кроме того, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) ассоциируется с трехкратным увеличением риска развития инсульта [8].

Нельзя не отметить и влияние суточных колебаний АД на развитие цереброваскулярных нарушений [9–11]. Так, риск развития ТИА и ИИ возрастает на фоне недостаточного снижения артериального давления (АД) ночью и значительного/быстрого повышения АД в ранние утренние часы [10, 11]. Таким образом, в первичной и вторичной профилактике ОНМК важную роль играет антигипертензивная терапия (АГТ), обеспечивающая как контроль АД в течение суток, так и регресс структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ, что подтверждено рядом крупных клинических исследований [12, 13]. Важно, что в отдельных международных многоцентровых исследованиях использовались элементы хронофармакотерапевтического подхода в лечении АГ. Так, например, в исследовании NOPE назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла в вечерние часы (21.00) сопровождалось снижением на 32% риска летального исхода от повторных случаев ОНМК и на 20% – от инфаркта миокарда [14]. В исследовании Syst-Eur пациентам старше 60 лет с изолированной систолической АГ дигидропиридиновый антагонист кальция (нитрендипин) применялся в вечерние часы (перед сном), на фоне чего регистрировалось снижение риска (на 42%) возникновения инсульта, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (на 31%) [15]. Следует отметить, что данные работы отличались от специальных хронофармакотерапевтических исследований тем, что в них отсутствовали группы сравнения, в которых антигипертензивные препараты назначались бы в утренние часы. Имеются единичные, в том числе собственные, данные о влиянии назначения антигипертензивных препаратов в различное время суток на динамику суточного профиля АД, а также такие предикторы кардио-, цереброваскулярных событий, как скорость и величина утреннего подъема систолического и диастолического АД, вариабельность АД, пульсовое АД, показатели центрального давления в аорте, жесткости сосудистой стен-

ки, структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов с АГ [16–20]. Тем не менее эффективность хронофармакотерапевтического подхода у больных АГ, перенесших ОНМК, в частности ТИА, а также его влияние на структурно-функциональное состояние и диастолическую функцию миокарда ЛЖ, как важных предикторов цереброваскулярных осложнений, практически не изучены [20]. Таким образом, целью нашего исследования являлось проведение анализа кардиопротективной эффективности хронофармакотерапии у пациентов с АГ, перенесших ТИА.

## Материал и методы

В исследование включены 174 пациента с АГ, перенесших ТИА, медиана возраста 61 (53,0–65,5) год. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, достигшие 18 лет; установленная АГ [1, 21, 22]; перенесенная ТИА после истечения 4 недель от острого периода (при стабилизации неврологического статуса, системной и церебральной гемодинамики). Критерии исключения: инсульт (ишемический, геморрагический), инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до включения в исследование, стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (NYHA), пороки сердца, сложные нарушения ритма и проводимости, суточный профиль АД типа «over – dipper», симптоматическая АГ, сопутствующие соматические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, непереносимость тиазидоподобных диуретиков (ТД) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Исследование являлось рандомизированным, открытым, проспективным, сравнительным в параллельных группах. Пациенты рандомизированы методом случайных чисел в 3 группы в зависимости от времени приема антигипертензивных препаратов в течение суток: группа 1 (n=59) – пациенты, получавшие тиазидоподобный диуретик индапамид ретард 1,5 мг и БРА валсартан в дозе 160 мг в утренние часы; группа 2 (n=58) – больные, принимавшие индапамид ретард 1,5 мг в утренние часы и валсартан 160 мг вечером; группа 3 (n=57) – лица, получавшие индапамид ретард 1,5 мг утром и валсартан по 80 мг в утренние и вечерние часы. Лечение, в том числе антигипертензивная терапия, было согласовано с неврологами. Частота назначения дополнительных препаратов была сопоставимой во всех сравниваемых группах. Эффективность АГТ определялась по результатам суточного мониторирования (СМ) АД и офисного АД [20].

Всем пациентам исходно и через 12 месяцев комбинированной АГТ проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) 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. Кроме того, определялись показатели диастолической функции ЛЖ: максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения (пик Е), максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (пик А), коэффициента Е/А, времени изоволюметрического расслабления (IVRT), времени замедления раннего диастолического кровотока (DT). На основании полученных данных, согласно современным рекомендациям, выделяли три типа диастолической дисфункции ЛЖ: гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный [23].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол научной работы одобрен локальным этическим комитетом (комитет по этике ГБУЗ ККБ №2 МЗ КК от 13.11.2013 г., протокол №52).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Для количественных признаков были рассчитаны медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ;UQ]). При множественных сравнениях в случае нормального распределения данных использовалась поправка Бонферрони, а при ненормальном распределении – критерий Краскелла–Уоллиса.

Для статистического анализа различий количественных признаков использовали критерий Манна–Уитни (для двух независимых групп) и критерий Вилкоксона (для зависимых групп). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия  $\chi^2$ . Для проверки статистической значимости различий количественных признаков использовано многофакторное сравнение с использованием критерия Т2 Хотеллинга и дискриминантного анализа. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ клинических и инструментальных показателей проводился у лиц, достигших целевого уровня (ЦУ) АД. До начала исследования межгрупповых различий клинических параметров выявлено не было, за исключением более высокого диастолического АД в 3-й группе и большего количества мужчин во 2-й группе (табл. 1).

С момента начала исследования средняя доза валсартана во всех исследуемых группах составила 160 мг в сутки. Через 4 недели на фоне хронофармакотерапии при отсутствии достижения ЦУ АД его доза увеличивалась [1, 22]. Через 8 недель всем пациентам, не достигшим ЦУ АД, проводилась коррекция комбинированной АГТ и они исключались из дальнейшего наблюдения [1, 22]. Таким об-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных АГ, перенесших ТИА, до начала хронофармакотерапии

| Показатель              | Группа 1<br>(n=59) | Группа 2<br>(n=58) | Группа 3<br>(n=57) |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Возраст, лет            | 62 [53; 70]        | 58,5 [54; 69]      | 59 [55; 64]        |
| Длительность АГ, годы   | 5 [4; 7]           | 5 [3; 6]           | 5 [4; 6]           |
| Число мужчин, n (%)     | 15 (25,4)          | 31 (53,4) *        | 20 (35,1)          |
| Число женщин, n (%)     | 44 (74,6)          | 27 (46,6) *        | 37 (64,9)          |
| Офисное САД, мм рт. ст. | 145 [134; 150]     | 145 [132; 151]     | 145 [132; 156]     |
| Офисное ДАД, мм рт. ст. | 76 [69; 84]        | 77 [67; 85]        | 87 [83; 90] **     |
| ЧСС, уд./мин            | 68 [63; 72]        | 66 [60; 71]        | 68 [60; 72]        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | 30,5 [27,5; 33,4]  | 29,2 [25,6; 32,3]  | 30,8 [29,4; 32,2]  |

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль];

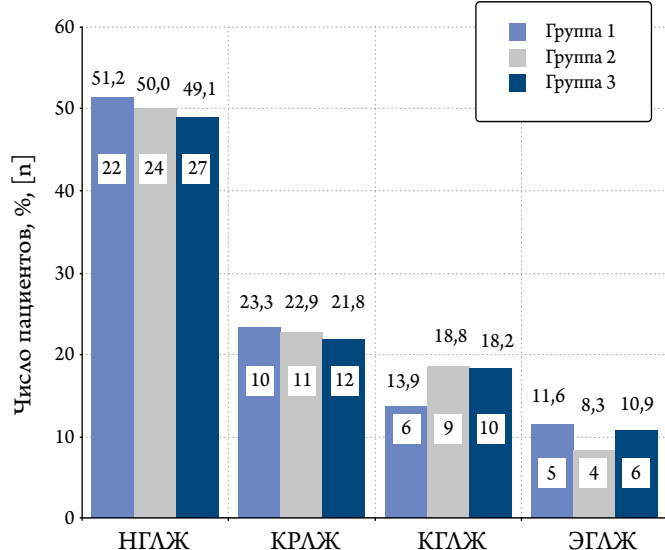
\* –  $p < 0,05$  – для различий числа мужчин и женщин в группах 1 и 2; \*\* –  $p < 0,05$  – для различий показателей уровня ДАД в группах 1 и 3, 2 и 3; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела.

**Таблица 2.** Показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ до начала хронофармакотерапии у больных АГ, перенесших ТИА

| Показатель              | Группа 1<br>(n=43)   | Группа 2<br>(n=48)   | Группа 3<br>(n=55)     |
|-------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| КСР, мм                 | 35 [29; 40]          | 36 [34; 37,5]        | 37 [31; 39]            |
| КДР, мм                 | 47 [44; 50]          | 46 [44; 47,5]        | 47 [43; 51]            |
| ТМЖП, мм                | 11 [10; 11]          | 11 [10; 12]          | 12 [12; 13]            |
| ТЗСАЖ, мм               | 10 [9; 10]           | 10 [9; 11]           | 10 [9; 11]             |
| ММАЖ, г                 | 175,2 [136,7; 226,8] | 181,4 [146,4; 234,3] | 193,8 [154,8; 241,4] * |
| ИММАЖ, г/м <sup>2</sup> | 100,9 [86,6; 118]    | 96,3 [73,2; 111,9]   | 105,8 [98,8; 118,4]    |
| ФВ, %                   | 58 [55; 61]          | 55 [55; 56]          | 55 [54; 55]            |
| Е/А                     | 1,1 [0,9; 1,3]       | 1 [0,9; 1,3]         | 0,9 [0,9; 1,4]         |
| DT, мс                  | 202,4 [199,2; 220,2] | 198 [187; 206]       | 200 [198; 204]         |
| IVRT, мс                | 100 [74,5; 102,1]    | 101,3 [80,1; 114,5]  | 100 [75,7; 111]        |

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. \* –  $p < 0,05$  – для различий показателей ММАЖ в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2; КСР – конечный систолический размер миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСАЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ММАЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММАЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – соотношение максимальной скорости раннего потока и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку; DT – время замедления раннего диастолического кровотока; IVRT – время изоволюметрического расслабления.

**Рисунок 1.** Число больных с различными вариантами геометрии миокарда ЛЖ до начала хронофармакотерапии

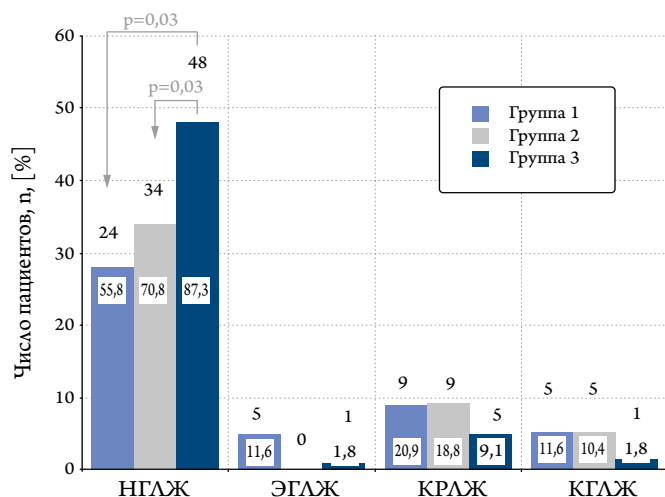


КГЛЖ – концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, КРАЖ – концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

разом, медиана суточной дозы валсартана через 12 месяцев терапии в трех группах была сопоставимой и составила 160 мг/сутки. Через 12 месяцев эффективность АГТ оценивалась у 43 пациентов 1-й, 48 – 2-й, 55 – 3-й группы соответственно.

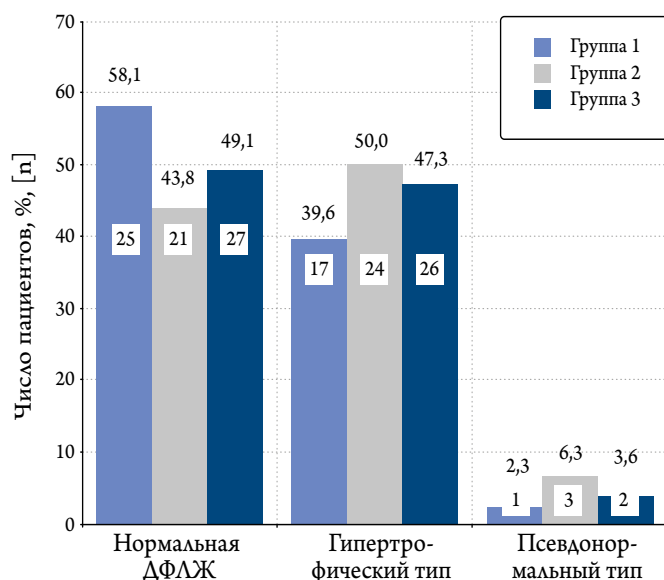
Через 8 недель лечения достижение ЦУ АД оценивалось на основании измерения офисного АД. Так, в группе с двукратным назначением БРА (утром и вечером) в ком-

**Рисунок 3.** Число больных АГ, перенесших ТИА, с разными вариантами геометрии миокарда ЛЖ через 12 месяцев хронофармакотерапии



НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, КРАЖ – концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

**Рисунок 2.** Число больных с различными типами диастолической функции миокарда ЛЖ до начала хронофармакотерапии

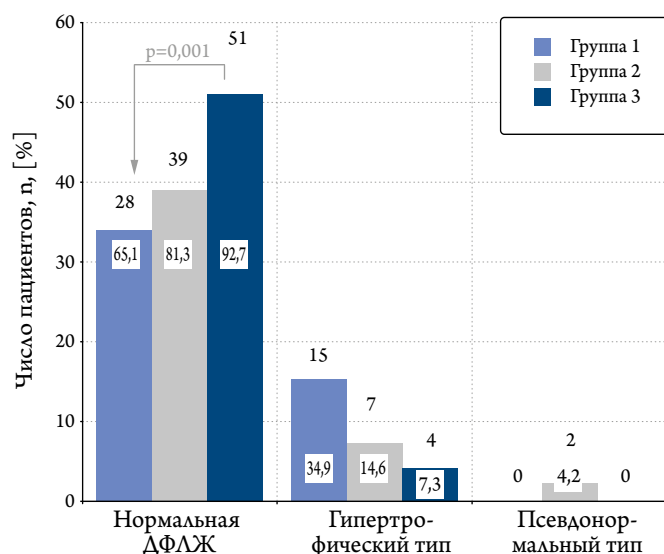


ДФЛЖ – диастолическая функция миокарда левого желудочка.

бинации с утренним приемом ТД целевой уровень АД регистрировался у 55 (96,4%) пациентов, что было чаще, чем в группах с однократным вечерним или только утренним приемом валсартана в комбинации с индапамидом ретард – 48 (82,7%) и 43 (72,9%) человека соответственно (p<0,05).

На момент включения в исследование значения большинства основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у больных АГ, пере-

**Рисунок 4.** Число больных АГ, перенесших ТИА, с разными типами диастолической функции миокарда ЛЖ через 12 месяцев хронофармакотерапии



ДФЛЖ – диастолическая функция миокарда левого желудочка.

Таблица 3. Сравнительный анализ динамики основных параметров ЭхоКГ на фоне хронофармакотерапии у больных 1-й и 2-й групп

| Показатель              | Группа 1, (n=43), до терапии | Группа 1, (n=43), через 12 месяцев терапии | Δ%1   | Группа 2, (n=48), до терапии | Группа 2, (n=48), через 12 месяцев терапии | Δ%2    | p Δ%1–2 |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|-------|------------------------------|--------------------------------------------|--------|---------|
| КСР, мм                 | 35 [29; 40]                  | 33 [25; 37]                                | -3,4* | 36 [34; 37,5]                | 33 [32; 35]                                | -6,9*  | 0,01    |
| КДР, мм                 | 47 [44; 50]                  | 42 [41; 45]                                | -5*   | 46 [44; 47,5]                | 43 [40; 44]                                | -6,5*  | нд      |
| ТМЖП, мм                | 11 [10; 11]                  | 10 [9; 11]                                 | -7,6* | 11 [10; 12]                  | 9 [9; 10]                                  | -11,1* | 0,01    |
| ТЗСЛЖ, мм               | 10 [9; 10]                   | 9 [9; 10]                                  | -5,5* | 10 [9; 11]                   | 9 [8; 10]                                  | -11,1* | 0,01    |
| ММАЖ, г                 | 175,2 [136,7; 226,8]         | 140,3 [126; 202,3]                         | -7*   | 181,4 [146,4; 234,3]         | 170,3 [137,2; 190,7]                       | -10,2* | 0,01    |
| ИММАЖ, г/м <sup>2</sup> | 100,9 [86,6; 118]            | 90,3 [75,1; 105,4]                         | -4,6* | 96,3 [73,2; 111,9]           | 87,8 [69,6; 96,6]                          | -10,2* | 0,01    |
| ФВ, %                   | 58 [55; 61]                  | 59 [55; 62]                                | 1,8*  | 55 [55; 56]                  | 60 [56; 60]                                | 8,1*   | 0,01    |
| Е/А                     | 1,1 [0,9; 1,3]               | 1,3 [1; 1,4]                               | 1,9*  | 1 [0,9; 1,3]                 | 1,2 [1,1; 1,4]                             | 1,8*   | нд      |
| DT, мс                  | 202,4 [199,2; 220,2]         | 199 [187; 200,2]                           | -5,2* | 198 [187; 206]               | 189 [165; 97]                              | -4,6*  | нд      |
| IVRT, мс                | 100 [74,5; 102]              | 98 [74; 101]                               | -2*   | 101,3 [80,1; 114,5]          | 98 [78,6; 98,5]                            | -7,4*  | 0,01    |

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль];

\* – p<0,05 – для различий показателей до и через 12 месяцев лечения; Δ% – разница (в %) между показателями до и через

12 месяцев терапии, p Δ%1–2 – для различий показателей через 12 месяцев терапии между группой 1 и 2; нд – недостоверно (p>0,05);

КСР – конечный систолический размер миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер миокарда левого желудочка;

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка;

ММАЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММАЖ – индекс массы миокарда левого желудочка;

ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – соотношение максимальной скорости раннего потока

и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку; DT – время замедления раннего

диастолического кровотока; IVRT – время изоволюметрического расслабления

Таблица 4. Сравнительный анализ динамики основных параметров ЭхоКГ на фоне хронофармакотерапии у больных 1-й и 3-й групп

| Показатель              | Группа 1, (n=43), до терапии | Группа 1, (n=43), через 12 месяцев терапии | Δ%1   | Группа 3, (n=55), до терапии | Группа 3, (n=55), через 12 месяцев терапии | Δ%3    | p Δ%1–3 |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|-------|------------------------------|--------------------------------------------|--------|---------|
| КСР, мм                 | 35 [29; 40]                  | 33 [25; 37]                                | -3,4* | 37 [31; 39]                  | 33 [30; 37]                                | -7,9*  | 0,01    |
| КДР, мм                 | 47 [44; 50]                  | 42 [41; 45]                                | -5*   | 47 [43; 51]                  | 41 [39; 45]                                | -11,8* | 0,01    |
| ТМЖП, мм                | 11 [10; 11]                  | 10 [9; 11]                                 | -7,6* | 12 [12; 13]                  | 8 [7; 10]                                  | -32,1* | 0,0001  |
| ТЗСЛЖ, мм               | 10 [9; 10]                   | 9 [9; 10]                                  | -5,5* | 10 [9; 11]                   | 8 [7; 9]                                   | -22,2* | 0,0001  |
| ММАЖ, г                 | 175,2 [136,7; 226,8]         | 140,3 [126; 202,3]                         | -7*   | 193,8 [154,8; 241,4]         | 145,6 [135; 178,9]                         | -20,1* | 0,0001  |
| ИММАЖ, г/м <sup>2</sup> | 100,9 [86,6; 118]            | 90,3 [75,1; 105,4]                         | -4,6* | 105,8 [98,8; 118,4]          | 84,2 [73,8; 94,9]                          | -20,1* | 0,0001  |
| ФВ, %                   | 58 [55; 61]                  | 59 [55; 62]                                | 1,8*  | 55 [54; 55]                  | 60 [58; 62]                                | 7,6*   | 0,001   |
| Е/А                     | 1,1 [0,9; 1,3]               | 1,3 [1; 1,4]                               | 1,9*  | 0,9 [0,9; 1,4]               | 1,3 [1,2; 1,4]                             | 33,3*  | 0,0001  |
| DT, мс                  | 202,4 [199,2; 220,2]         | 199 [187; 200,2]                           | -5,2* | 200 [198; 204]               | 179 [173; 189]                             | -8,3*  | 0,01    |
| IVRT, мс                | 100 [74,5; 102]              | 98 [74; 101]                               | -2*   | 100 [75,7; 111]              | 89 [74; 95]                                | -7,6*  | 0,01    |

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль];

\* – p<0,05 – для различий показателей до и через 12 месяцев лечения; Δ% – разница (в %) между показателями

до и через 12 месяцев терапии; p Δ%1–3 – для различий показателей через 12 месяцев терапии между группой 1 и 3;

нд – недостоверно (p>0,05); КСР – конечный систолический размер миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический

размер миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого

желудочка; ММАЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММАЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса

левого желудочка; Е/А – соотношение максимальной скорости раннего потока и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку;

DT – время замедления раннего диастолического кровотока; IVRT – время изоволюметрического расслабления.

Таблица 5. Сравнительный анализ динамики основных параметров ЭхоКГ на фоне хронофармакотерапии у больных 2-й и 3-й групп

| Показатель              | Группа 2, (n=48), до терапии | Группа 2, (n=48), через 12 месяцев терапии | $\Delta\%$ 2 | Группа 3, (n=55), до терапии | Группа 3, (n=55), через 12 месяцев терапии | $\Delta\%$ 3 | p $\Delta\%$ 2–3 |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|--------------|------------------------------|--------------------------------------------|--------------|------------------|
| КСР, мм                 | 36 [4; 37,5]                 | 33 [32; 35]                                | –6,9*        | 37 [31; 39]                  | 33 [30; 37]                                | –7,9*        | н.д.             |
| КДР, мм                 | 46 [44; 47,5]                | 43 [40; 44]                                | –6,5*        | 47 [43; 51]                  | 41 [39; 45]                                | –11,8*       | 0,01             |
| ТМЖП, мм                | 11 [10; 12]                  | 9 [9; 10]                                  | –11,1*       | 12 [12; 13]                  | 8 [7; 10]                                  | –32,1*       | 0,0001           |
| ТЗСЛЖ, мм               | 10 [9; 11]                   | 9 [8; 10]                                  | –11,1*       | 10 [9; 11]                   | 8 [7; 9]                                   | –22,2*       | 0,0001           |
| ММАЖ, г                 | 181,4 [146,4; 234,3]         | 170,3 [137,2; 190,7]                       | –10,2*       | 193,8 [154,8; 241,4]         | 145,6 [135; 178,9]                         | –20,1*       | 0,0001           |
| ИММАЖ, г/м <sup>2</sup> | 96,3 [73,2; 111,9]           | 87,8 [69,6; 96,6]                          | –10,2*       | 105,8 [98,8; 118,4]          | 84,2 [73,8; 94,9]                          | –20,1*       | 0,0001           |
| ФВ, %                   | 55 [55; 56]                  | 60 [56; 60]                                | 8,1*         | 55 [54; 55]                  | 60 [58; 62]                                | 7,6*         | н.д.             |
| Е/А                     | 1 [0,9; 1,3]                 | 1,2 [1,1; 1,4]                             | 1,8*         | 0,9 [0,9; 1,4]               | 1,3 [1,2; 1,4]                             | 33,3*        | 0,0001           |
| DT, мс                  | 198 [187; 206]               | 189 [165; 197]                             | –4,6*        | 200 [198; 204]               | 179 [173; 189]                             | –8,3*        | 0,01             |
| IVRT, мс                | 101,3 [80,1; 114,5]          | 98 [78,6; 98,5]                            | –7,4*        | 100 [75,7; 111]              | 89 [74; 95]                                | –7,6*        | н.д.             |

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль];

\* –  $p < 0,05$  – для различий показателей до и через 12 месяцев лечения;  $\Delta\%$  – разница (в %) между показателями до и через 12 месяцев терапии; p  $\Delta\%$ 2–3 – для различий показателей через 12 месяцев терапии между группой 2 и группой 3; н.д. – недостоверно ( $p > 0,05$ ); КСР – конечный систолический размер миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ММАЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММАЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – соотношение максимальной скорости раннего потока и позднего наполнения по трансмитральному кровотоку; DT – время замедления раннего диастолического кровотока; IVRT – время изоволюметрического расслабления.

несших ТИА, были выше оптимальных и не различались между группами (табл. 2).

Исходно у пациентов всех групп доминировала нормальная геометрия миокарда ЛЖ (рис. 1).

При этом варианты перестройки миокарда ЛЖ, такие как концентрическое ремоделирование (КРАЖ), концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (КГЛЖ и ЭГЛЖ), встречались во всех группах с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ).

Число пациентов с нормальной диастолической функцией и различными вариантами диастолической дисфункции миокарда ЛЖ оказалось сопоставимым в группах больных. Вместе с тем гипертрофический вариант диастолической дисфункции регистрировался существенно чаще, чем псевдонормальный (рис. 2).

Через 12 месяцев отмечалась положительная статистически значимая динамика показателей ЭхоКГ во всех группах. Однако при сопоставлении степени изменения основных параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ в группе 2 отмечалась более выраженная положительная динамика основных параметров ЭхоКГ, чем в группе 1 ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Вместе с тем IVRT статистически более значимо уменьшилось в группе с вечерним назначением БРА (группа 2), чем в группе 1 (табл. 3). При сравнении степени изменений параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ между группами 1 и 3 наилучшая позитивная динамика ЭхоКГ наблюдалась при назначе-

нии сартана дважды в сутки в комбинации с утренним приемом ТД (группа 3) (табл. 4).

Соотношение Е/А, DT, IVRT в группе 3 статистически значимо превосходили таковые в группе 1 (табл. 4). Кроме того, при сопоставлении ЭхоКГ было выявлено, что КДР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММАЖ, ИММАЖ, а также соотношения Е/А, DT изменились в большей степени в группе 3, чем в группе 2 (табл. 5).

Дискриминантный анализ, использованный для попарного сравнения групп до начала хронофармакотерапии, показал статистически значимую дискриминацию: группы 1 и 2 ( $\lambda$  Уилкса=0,48934,  $F=5,6651$ ,  $p < 0,00001$ ), группы 1 и 3 ( $\lambda$  Уилкса=0,46397,  $F=6,8494$ ,  $p < 0,00001$ ) и группы 2 и 3 ( $\lambda$  Уилкса=0,48293,  $F=6,7301$ ,  $p < 0,00001$ ). Группы оказались достоверно различны по совокупности исследуемых показателей, хотя качество деления можно считать средним. На фоне хронофармакотерапии самое высокое качество дискриминации получено при сравнении групп 1 и 3 ( $\lambda$  Уилкса=0,33093,  $F=1,697$ ,  $p < 0,00001$ ). Группы 1 и 2 ( $\lambda$  Уилкса=0,48349,  $F=4,0442$ ,  $p < 0,00001$ ), а также 2 и 3 ( $\lambda$  Уилкса=0,56198,  $F=3,6187$ ,  $p < 0,00001$ ) различаются статистически достоверно, но со средним качеством дискриминации.

Важно отметить, что после 12 месяцев лечения в группе больных, получавших ТД утром и двукратно БРА (утром и вечером перед сном – группа 3), нормальная геометрия миокарда ЛЖ регистрировалась чаще, чем в 1-й и 2-й группах – у 48 (87,3%) человек против

24 (55,8%) и 34 (70,8%) соответственно. Число пациентов с ЭГЛЖ, КРАЖ и КГЛЖ на фоне терапии уменьшилось равнозначно во всех группах (рис. 3).

Кроме того, через 12 месяцев лечения в группе с двукратным в течение суток приемом валсартана в комбинации с индапамидом ретард в утренние часы (группа 3) число пациентов с нормальной ДФЛЖ регистрировалось чаще (92,7%), чем в группе 1 (65,1%) и оказалось сопоставимым с таковым в группе 2 (рис. 4). Такие варианты ДДЛЖ, как гипертрофический и псевдонормальный на фоне хронофармакотерапии регистрировались во всех группах с одинаковой частотой (рис. 4).

## Обсуждение

Хронофармакотерапевтический подход, включавший назначение индапамида ретард утром и двукратный прием валсартана, у больных АГ, перенесших ТИА, сопровождался более значимой позитивной динамикой основных показателей структурно-функционального состояния, а также более частой нормализацией геометрии и диастолической функции миокарда ЛЖ, чем однократное назначение БРА (утром или вечером) в комбинации с утренним приемом ТД. В свою очередь, использование сартана вечером в сочетании с диуретиком в утренние часы занимало промежуточное положение по антиредеформирующему эффекту, так как превосходило результаты утреннего назначения препаратов, но уступало режиму дозирования с двукратным применением БРА и ТД только в утренние часы.

В ранее опубликованной нами работе было показано, что большинство пациентов с АГ, перенесших ТИА, имели патологический тип суточного профиля АД «non-dipper» [20]. Существуют данные о чрезмерной активности симпатической нервной системы (СНС) при недостаточном снижении АД в ночные часы, что, в свою очередь, сопровождается ночной гиперактивностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [20, 24–26]. Можно полагать, что назначение сартана только вечером или дважды в сутки (утром и вечером) привело к подавлению гиперактивности РААС и СНС в течение дня и ночи и, как результат, оптимизации суточного профиля АД. Вероятно, отчасти этим можно объяснить и улучшение показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, регресс гипертрофии и нормализацию диастолической функции миокарда ЛЖ.

Известно, что валсартан обладает относительно коротким периодом полувыведения – 6–9 часов. Следовательно, назначение валсартана два раза в сутки обеспечивало более стабильные антигипертензивный и антиредеформирующий эффекты по сравнению с однократным приемом, что может быть обусловлено равномерным в течение суток подавлением активности РААС [27].

Кроме того, с возрастом происходит нарушение циркадных ритмов в связи с прогрессивным снижением эпифизарной секреторной активности [17, 28]. Учитывая медиану возраста пациентов в нашем исследовании [61 (53–65,5) год] и преобладание больных с патологическим типом суточной кривой «non-dipper», нельзя исключить у них нарушение суточного ритма сна и бодрствования в связи с возможной недостаточной выработкой мелатонина шишковидной железой в ночные часы [17, 20, 28]. По данным ряда исследований, доказана значимая роль мелатонина в биоритмологической регуляции функций эндокринной и иммунной систем организма. Известно, что мелатонин обладает антиоксидантным и стресс-протективным действием, за счет прямого влияния на гладкомышечные клетки сосудов способствует улучшению суточного профиля АД вследствие вазодилатации, а также обеспечивает регресс структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ [28, 29]. В связи с этим, возможно, двукратное назначение валсартана или его прием перед сном приводило к улучшению микроциркуляции головного мозга, в том числе в надталамической области, в ночные и ранние утренние часы [27, 30]. Вероятно, можно сформулировать предположение, требующее подтверждения, что церебропротективные эффекты валсартана способствуют оптимизации секреции мелатонина в ночные часы шишковидной железой. Отчасти этим можно объяснить и позитивные изменения суточного профиля АД, геометрии миокарда ЛЖ у больных АГ, перенесших ТИА. Безусловно, данная идея требует дальнейшего, более глубокого изучения.

## Ограничения исследования

Ограничением проведенного исследования является то, что в работе, согласно дизайну, не изучалось взаимодействие между применением валсартана и изменением секреции мелатонина в течение суток. Данная взаимосвязь требует дальнейшего изучения и обсуждения.

## Заключение

Утренний прием индапамида ретард и валсартана дважды в сутки обеспечивал более выраженную положительную динамику основных параметров ЭхоКГ, улучшение геометрии и диастолической функции миокарда ЛЖ по сравнению с применением сартана только в утренние или в вечерние часы в комбинации с диуретиком. Таким образом, хронофармакотерапевтический подход обеспечивает определенный кардиопротективный эффект у больных АГ, перенесших ТИА, и может быть использован в реальной клинической практике.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 01.10.2021**

- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Alferova V.V., Belkin A.A., Voznyuk I.A., Gerasimenko M.Yu., Gerasikina L.A., Gordeev M.N. et al. Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. – M.: MEDPress; 2017. – 208 p. [Russian: Алферова В.В., Белкин А.А., Вознюк И.А., Герасименко М.Ю., Гераскина Л.А., Гордеев М.Н. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. – М.: МЕДПресс, 2017. – 208 с]. ISBN 978-5-00030-450-1
- Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2005;2(1):10–2. [Russian: Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные гипертензии. 2005;2(1):10–2]. DOI: 10.26442/SG28725
- Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, Abboud H et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 2018;378(23):2182–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712
- Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. In: StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [PMID: 29083778]
- Parfenov V.A., Ragimov S.K. Prognosis of transitory ischemic attacks based on 1-year follow-up results. Neurological Journal. 2011;16(2):23–6. [Russian: Парфенов В.А., Рагимов С.К. Прогноз при транзиторных ишемических атаках по результатам годичного наблюдения. Неврологический журнал. 2011;16(2):23–6]
- Strutynskiy A.V., Golubev Yu.Yu., Strutynskiy V.A., Trishina V.V., Beketova E.Yu., Shvedov Yu.A. et al. Echocardiographic markers of increased risk of ischemic stroke in patients with hypertension. Medical business. 2018;1:72–81. [Russian: Струтынский А.В., Голубев Ю.Ю., Струтынский В.А., Тришина В.В., Бекетова Е.Ю., Шведов Ю.А. и др. Эхокардиографические маркеры повышенного риска развития ишемического инсульта у больных гипертонической болезнью. Лечебное дело. 2018;1:72–81]. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-11986
- Chelysheva I.A., Gerassimova Yu.A., Linkov V.V., Bunina I.S. Risk factors for ischemic stroke and myocardial infarction combination. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2016;21(4): 52–3. [Russian: 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):52–3]
- Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. Journal of Sleep Research. 2009;18(2):148–58. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00732.x
- 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. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2006;77(12):1345–9. DOI: 10.1136/jnnp.2006.090373
- Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M et al. Is there any circadian variation consequence on acute case fatality of stroke? Takashima Stroke Registry, Japan (1990–2003). Acta Neurologica Scandinavica. 2012;125(3):206–12. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01522.x
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
- Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Östergren J. Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures: A HOPE Substudy. Hypertension. 2001;38(6):E28–32. DOI: 10.1161/hy1101.099502
- Forette F. The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment: New Evidence From the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. Archives of Internal Medicine. 2002;162(18):2046–52. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2046
- Agadzhanian N.A., Petrov V.I., Radysh I.V., Krayushkin S.I. Chronopharmacology, chronopharmacology and chronotherapy. – Volgograd: Volgograd State Medical University; 2005. – 336 p. [Russian: Агаджанян Н.А., Петров В.И., Радыш И.В., Краюшкин С.И. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2005. – 336 с]. ISBN 5-9652-0007-2
- Arushanyan E.B., Naumov S.S. Chronobiological features of stroke and the protective role of epiphyseal melatonin. Bukovinian Medical Herald. 2009;13(4):10–6. [Russian: Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина. Буковинский медицинский вестник. 2009;13(4):10–6]
- Skibitskiy V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A.V. Effectiveness of Chrono-Pharmacotherapy Depending on the Salt Sensitivity of Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;14(6):846–51. [Russian: Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солеустойчивости пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):846–51]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851
- Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. European Heart Journal. 2020;41(48):4565–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754
- Skibitsky V.V., Opolskaya S.V., Fendrikova A.V. Antihypertensive efficacy of chronopharmacotherapeutic approach to arterial hypertension in post transient ischemic attack patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):10–9. [Russian: Скибицкий В.В., Опольская С.В., Фендрикова А.В. Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших транзиторную ишемическую атаку. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):10–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-10-19
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardio-

- vascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
24. Naumov S.S. Chronobiology of stroke: the value of daily periodism. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2009;4:76–80. [Russian: Наумов С.С. Хронобиология инсульта: значение суточного периодизма. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009;4:76–80]
25. Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin–angiotensin system in the kidney. Hypertension Research. 2017;40(5):413–22. DOI: 10.1038/hr.2016.166
26. Hermida RC, Smolensky MH, Balan H, Castriotta RJ, Crespo JJ, Dagan Y et al. Guidelines for the design and conduct of human clinical trials on ingestion-time differences – chronopharmacology and chronotherapy – of hypertension medications. Chronobiology International. 2021;38(1):1–26. DOI: 10.1080/07420528.2020.1850468
27. Leonova M.V. Clinical pharmacology of angiotensin ii receptor blockers: valsartan. Medical Council. 2014;17:66–71. [Russian: Леонова М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. Медицинский совет. 2014;17:66–71]
28. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJM, Esquifino AI, Hardeland R, Cardinali DP. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. Neurotoxicity Research. 2005;7(4):293–318. DOI: 10.1007/BF03033887
29. Grinenko T.N., Ballyuzek M.F., Kvetnaya T.V. Melatonin as a marker of intensity of structural and functional changes in the heart and vessels of the patients presenting with metabolic syndrome. Clinical Medicine. 2012;90(2):30–4. [Russian: Гриненко Т.Н., Баллюзек М.Ф., Кветная Т.В. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2012;90(2):30–4]
30. Zhang X, Li Z-L, Crane JA, Jordan KL, Pawar AS, Textor SC et al. Valsartan Regulates Myocardial Autophagy and Mitochondrial Turnover in Experimental Hypertension. Hypertension. 2014;64(1):87–93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02151