

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 615.225:616.12-008.331.1

Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы «Хронос»

С. В. Селезнев, С. С. Якушин

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия

Контактная информация:

Селезнев Сергей Владимирович,
ФГБОУ ВО РязГМУ
Минздрава России,
ул. Высоковольная, д. 9,
Рязань, Россия, 390026
E-mail: sv.seleznev@gmail.com

Статья поступила в редакцию
20.02.18 и принята к печати 14.04.18.

Резюме

Цель исследования — оценить антигипертензивную эффективность назначения периндоприла аргинина и индапамида ретард в режиме хронотерапии у пациентов с ночной артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В региональную программу «Хронос» открытого, многоцентрового, observationalного, несравнительного исследования включено 196 пациентов с ночной АГ. В обследование были включены больные АГ 2-й степени (59,4%) и 3-й степени (40,6%). При включении в программу вместо текущей антигипертензивной терапии назначался периндоприл аргинин 10 мг на ночь и индапамид-ретард 1,5 мг утром. Длительность наблюдения составила 3 месяца, контроль эффективности и переносимости терапии проводился через 2 недели, 1 и 3 месяца лечения. Измерение артериального давления (АД) проводили методом Короткова. Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0. **Результаты.** В дневные часы медиана систолического АД при включении составила 165,5 (160; 180) мм рт. ст., диастолического АД — 100 (90; 100) мм рт. ст. На фоне лечения периндоприла аргинином и индапамидом ретард уже через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение АД как в дневные, так и в вечерние часы, положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения в программе «Хронос». 7 пациентам, которые не достигли целевого АД через 1 месяц приема комбинированной терапии, дополнительно назначались антигипертензивные препараты других классов. **Выводы.** У всех участников программы выявлено снижение АД как в утреннее, так и в вечернее время. У 73% пациентов отсутствовали утренние подъемы АД. В 60% случаях удалось нормализовать АД у пациентов с резистентной до этого АГ. Переносимость периндоприла аргинина в сочетании с индапамидом ретард хорошая.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, хрономедицина, периндоприл, индапамид

Для цитирования: Селезнев С.В., Якушин С.С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы «Хронос». Артериальная гипертензия. 2018;24(2):237–245. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245

Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study “Chronos”

C. V. Seleznev, S. S. Yakushin

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Corresponding author:

Sergey V. Seleznev,
Ryazan State Medical University,
9 Vysokovolt'naya street,
Ryazan, Russia, 390026
E-mail: sv.seleznev@gmail.com

Received 20 February 2018;
accepted 14 April 2018.

Abstract

Objective. To assess the antihypertensive efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension (HTN). **Design and methods.** In the regional program “Chronos” of the open, multicenter, observational, non-controlled study, we included 196 patients with nocturnal hypertension (2nd degree — 59,4%; 3rd degree — 40,6%). Upon inclusion, instead of the previous therapy the patients received 10 mg perindopril arginine at night and 1,5 mg indapamide retard in the morning. The follow-up was 3 months, the efficiency and tolerability were assessed in 2 weeks, 1 and 3 months of therapy. Blood pressure (BP) was measured by Korotkoff method. Statistical analysis was performed with the use of the programs Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0. **Results.** At baseline, daytime median systolic BP was 165,5 (160; 180) mmHg, diastolic BP was 100 (90; 100) mmHg. After 2 weeks of treatment by perindopril arginine and indapamide retard, both daytime and nocturnal BP decreased ($p < 0,05$). The positive changes maintained for the whole follow-up period. Seven patients did not achieve target BP 1 month later. In these cases, additional therapy (other drug class medications) was prescribed. **Conclusion.** All patients demonstrated both daytime and nighttime BP decrease. In 73% patients there was no morning BP rise anymore. In 60% BP was normalized in patients who had been considered resistant. The combination therapy was well-tolerated.

Key words: hypertension, antihypertensive treatment, chronomedicine, perindopril arginine, indapamide

For citation: Seleznev CV., Yakushin SS. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study “Chronos”. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):237–245. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245

Введение

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается одной из ведущих медицинских проблем в Российской Федерации [1]. Согласно эпидемиологическому исследованию ЭССЕ РФ-2012, распространенность АГ в нашей стране составляет 43,5% и ожидается дальнейший рост ее встречаемости [2].

Опасность повышенного артериального давления (АД) заключается в увеличении числа таких

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и заболевания периферических артерий, а также тяжелой патологии почек [3].

Вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений АГ начинает расти с относительно низких значений АД (для систолического АД с 110–115 мм рт. ст., для диастолического АД — с 70–75 мм рт. ст.), поэтому чрезвычайно важен

строгий контроль АД у пациентов с АГ. К сожалению, только лишь около четверти всех пациентов с АГ достигают целевых показателей АД [1].

Обычный подход к лечению АГ основан на концепции обмена веществ, при котором не учитываются биоритмы и их влияние на различные процессы, протекающие в организме человека.

В настоящее время активно развивается хрономедицина — раздел хронобиологии, целью которой является улучшение имеющихся и разработка новых методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний с учетом биоритмов организма человека. Хронотерапия — наиболее важная часть хрономедицины, основная задача которой — разработка методов влияния на заболевание с учетом индивидуальных хронобиологических характеристик пациента [4]. Существует такое понятие, как «циркадианный ритм» [5], продолжительность одного периода колебания которого составляет около 24 часов. Большинство всех биологических процессов меняется соответственно периодам сна и бодрствования, продолжительности светового дня [6]. Нейроны супрахиазматического ядра гипоталамуса, получая информацию от сетчатки глаза, управляют выработкой мелатонина в эпифизе, подстраиваясь под внешние световые сигналы [7]. Мелатонин, являясь главным эндогенным регулятором биологических ритмов, продуцируется преимущественно ночью [7]. Он стимулирует продукцию оксида азота и ингибирует его разрушение, активизирует парасимпатическую нервную систему, действует на специфические мелатониновые рецепторы в периферических сосудах и центральной нервной системе, в связи с чем снижает АД [8].

Сердечно-сосудистая система очень значительно изменяет свою активность в течение дня. АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) существенно изменяются в зависимости от времени суток, периодов активности индивидуума [9]. Изменения АД в течение суток являются двухфазными и зависят от различных факторов, внешних и внутренних [10]. Внутренние факторы: активность автономной нервной системы, уровень мелатонина, кортизола, ренина, вазоактивного интестинального пептида, предсердного натрийуретического пептида [11]. Внешними факторами являются: физическая и умственная активность, эмоции, прием пищи, сон или бодрствование [12].

Нарушение циркадианного ритма может иметь значимый вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, особенно АГ.

Наиболее часто используемым критерием диагностики АГ и фактором риска сердечно-сосудистых событий является офисное АД. Но даже неоднократ-

ное измерение АД медицинским работником не дает информации о суточном профиле АД, эффективности лечения и вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений [13, 14]. Этого недостатка лишено суточное мониторирование АД (СМАД). При помощи СМАД возможны оценка двухфазного колебания уровня АД в течение суток и определение степени ночного снижения АД, особенно систолического АД во время сна.

Именно систолическому АД, измеренному во время сна, в последние годы придается все большее значение. В ряде исследований продемонстрировано, что данный показатель является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15], а также хронической болезни почек [16].

При помощи СМАД возможно определение такого показателя, как утренний подъем АД [17]. Он представляет собой разность между утренним АД (среднее АД в течение первых 2 часов после пробуждения) и самым низким АД во время сна (среднее среди 3 измерений во время сна — самого низкого АД и измерением до и после). Увеличение данного показателя статистически значимо коррелирует с частотой поражения органов-мишеней и возникновением сердечно-сосудистых событий [18, 19].

Нормализация данного показателя при помощи длительно действующих антигипертензивных лекарственных препаратов (АГП) в монотерапии или в комбинации приводит к снижению сердечно-сосудистого риска [20].

Исследования, в которых изучались преимущества хронотерапии АГ, продемонстрировали клинически значимые различия в эффективности и безопасности АГП в зависимости от времени их приема: утром или вечером [21]. Прием лекарственных препаратов, снижающих АД, перед сном позволяет снизить АД ночью. Так как патологические изменения АД ночью имеют большое значение, это позволяет уменьшить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Так как уровень АД ночью больше всего зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), АГП, влияющие на РААС, наиболее эффективны при приеме перед сном [22]. Наиболее часто используемыми в Российской Федерации блокаторами РААС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [23].

Одним из самых изученных иАПФ является периндоприл (Престариум, Les Laboratoires SERVIER, Франция). Периндоприл активно взаимодействует с АПФ. Константа ингибирования АПФ перин-

доприлом выше, чем у многих других иАПФ, что обуславливает его влияние на органы-мишени, способность проникновения в стенку сосудов и атеросклеротическую бляшку, возможность коррекции эндотелиальной дисфункции и атерогенеза [24]. Для периндоприла было доказано снижение риска развития повторного инсульта [22], микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета, диабетической нефропатии [20]. Периндоприл улучшает прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца [24], что связано с повышением стабильности атеросклеротических бляшек и уменьшением риска коронарного тромбоза [25]. Более того, периндоприл эффективно снижает ночное АД при назначении перед сном [26].

По данным исследования ПИФАГОР, наиболее часто врачами используется комбинация периндоприла и индапамида [27]. Эффективность этой комбинации изучена во многих международных и российских клинических исследованиях [28–33].

Цель исследования — оценить антигипертензивную эффективность назначения периндоприла аргинина и индапамида ретард у пациентов с ночной АГ.

Материалы и методы

В региональную программу «Хронос», в открытое, многоцентровое, обсервационное, несравнительное исследование включено 196 пациентов с ночной АГ. Приняли участие 35 врачей амбулаторно-поликлинического звена из 4 городов Российской Федерации: Рязань, Липецк, Тула, Тамбов.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие, наличие

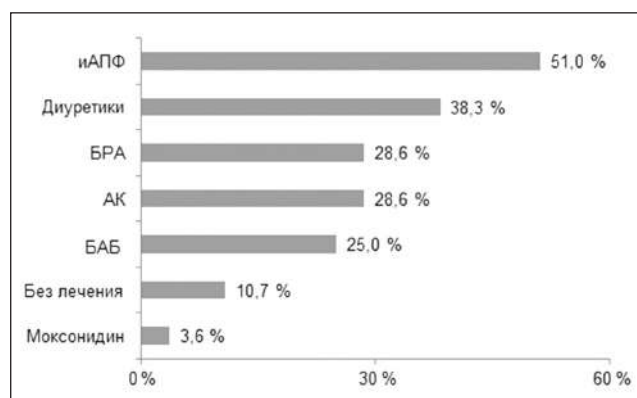
ночной АГ (по данным измерения АД сразу после пробуждения): систолическое АД > 160 мм рт. ст., диастолическое АД > 90 мм рт. ст. на приеме у врача на фоне любой предшествующей терапии или ее отсутствия. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость или противопоказания к назначению периндоприла, индапамида, симптоматическая АГ, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения давностью менее 3 месяцев, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, сахарный диабет 1-го типа или декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.

В обследование были включены больные АГ 2-й степени (59,4%) и 3-й степени (40,6%). Средний возраст наблюдаемых больных составил 60,0 (11,5) года, из них 75 (38,3%) — мужчины. Длительность АГ в среднем составила 12,1 (4,3) года.

При включении в программу вместо текущей антигипертензивной терапии назначался периндоприл аргинин (Престариум А, Les Laboratoires SERVIER, Франция) 10 мг на ночь и индапамид ретард (Арифон ретард, Les Laboratoires SERVIER, Франция) 1,5 мг утром. Длительность наблюдения составила 3 месяца, контроль эффективности и переносимости терапии проводился через 2 недели, 1 и 3 месяца лечения.

Пациенты приходили на визит к врачу утром с 8 до 10 часов. Измерение АД проводили методом Короткова по методологии, описанной в действующих рекомендациях [1]. В день визита больной принимал АГП сразу после измерения АД врачом. Для самоконтроля АД пациентам выдавался специальный дневник, в который больной обязательно

Рисунок 1.
Исходная антигипертензивная терапия



Примечание: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II 1-го типа; АК — антагонист кальция; БАБ — бета-блокатор.

Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных антигипертензивных препаратов АГП при включении в программу «Хронос»

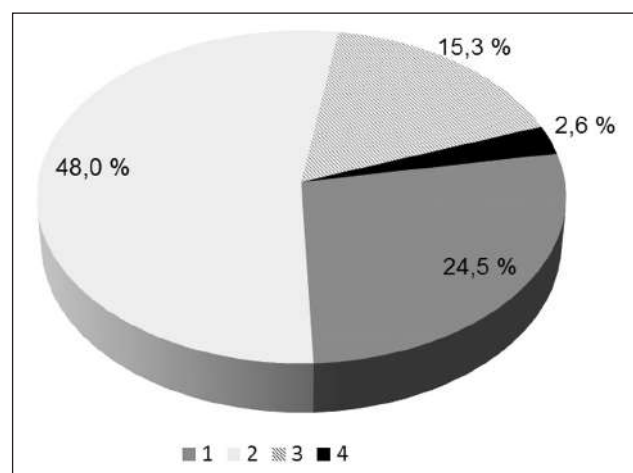
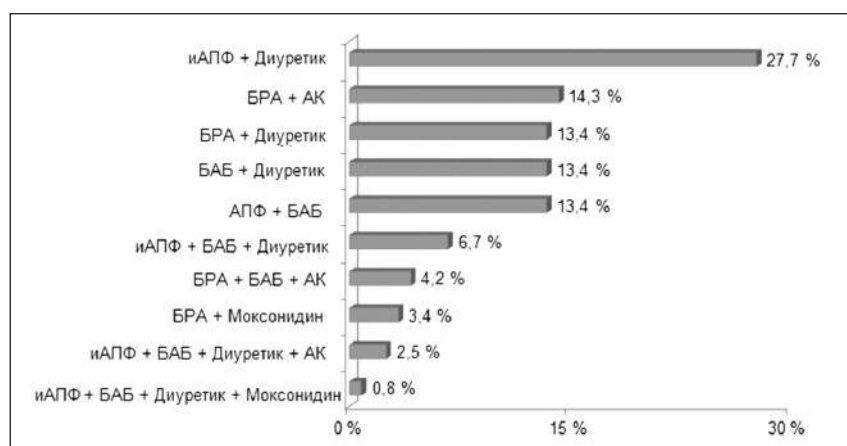


Рисунок 3. Наиболее распространенные комбинации антигипертензивных препаратов



но фиксировал самостоятельно измеренное АД в вечернее время в день посещения врача. Было принято решение величину утреннего подъема АД косвенно оценивать на основании АД, измеренного утром.

Сопутствующее лечение определялось лечащим врачом.

Критериями эффективности являлись:

- контроль АД через 1, 2 и 3 месяца терапии;
- снижение систолического АД, диастолического АД;

- достижение целевого уровня АД;
- отсутствие утренних подъемов АД;
- частота развития нежелательных явлений.

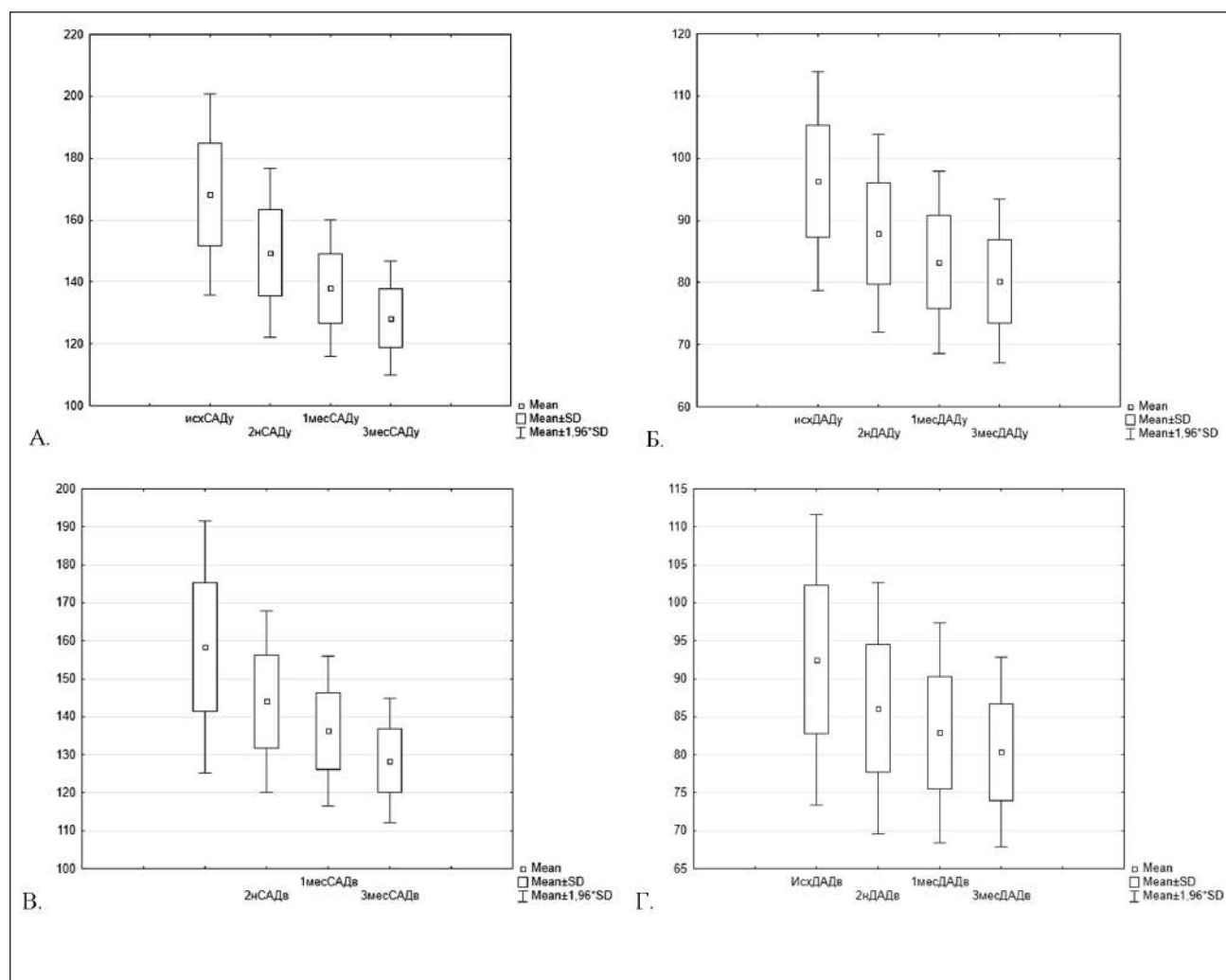
Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0. Проводился анализ вида распределения признаков. Распределение признака считалось нормальным, если для критерия Шапиро–Уилка уровень статистической значимости $p > 0,05$. Описание количественных признаков, имеющих нормальное распределение, осуществля-

Таблица 1

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ГРУППЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Группа антигипертензивных лекарственных препаратов	Наименование лекарственного препарата	Доля использования
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	эналаприл	21,9%
	лизиноприл	17,3%
	периндоприл	5,1%
	рампиприл	4,1%
	фозиноприл	1,5%
	каптоприл	1,0%
Диуретик	индапамид	28,0%
	гидрохлоротиазид	9,2%
	торасемид	0,5%
	фуросемид	0,5%
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа	лозартан	17,9%
	валсартан	10,7%
Антагонисты кальция	амлодипин	23,5%
	лерканидипин	3,6%
	нифедипин	1,0%
	дилтиазем	0,5%
Бета-адреноблокаторы	бисопролол	19,9%
	метопролол	4,6%
Агонисты имидазолиновых рецепторов	моксонидин	3,6%

Рисунок 4. Динамика артериального давления на фоне лечения



Примечание: САДу — утреннее систолическое артериальное давление; ДАДу — утреннее диастолическое артериальное давление; САДв — вечернее систолическое артериальное давление; ДАДв — вечернее диастолическое артериальное давление.

лось при помощи среднего значения и стандартного отклонения, представлялось в виде: $M (SD)$. Для сравнения связанных групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для связанных групп. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, значения переменных представлялись в виде медиан с указанием верхнего и нижнего квартилей их распределения, результаты представлялись в виде: $Me (Q1; Q3)$. Для оценки статистической значимости различий двух связанных групп по количественному признаку, распределение которого отличалось от нормального, был использован критерий знаков Вилкоксона. Для исследования статистической значимости динамики показателей для 3 связанных переменных использовался тест ANOVA по Фридмену, критерий Кокрана.

Результаты

Исходно 51 % пациентов получали иАПФ, 38,3 % — диуретики, 28,6 % — блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ). Несколько пациентов получали моксонидин. Каждый десятый никакого лечения не получал (рис. 1).

Количество принимаемых АГП представлено на рисунке 2. Подавляющее большинство пациентов получали 2 препарата для лечения АГ, каждый четвертый находился на монотерапии. У 15,3 % пациентов зарегистрирована резистентная АГ.

Анализируя комбинации антигипертензивных препаратов (рис. 3), определено, что самой распространенной явилось сочетание иАПФ и диуретика (27,7 %).

Распределение АГП в группах представлено в таблице 1: наиболее часто используемым иАПФ оказался эналаприл (21,9 %), диуретиком — инда-

памид (28,0%), БРА — лозартан (17,9%), АК — амлодипин (23,5%), БАБ — бисопролол (19,9%).

В дневные часы медиана систолического АД при включении составила 165,5 (160; 180) мм рт. ст., диастолического АД — 100 (90; 100) мм рт. ст. У 24 человек (12,2%) зарегистрирована резистентная АГ.

Динамика САД и ДАД утром и вечером в течение 3 месяцев участия в программе «Хронос» представлена на рисунке 4 (А, Б, В, Г).

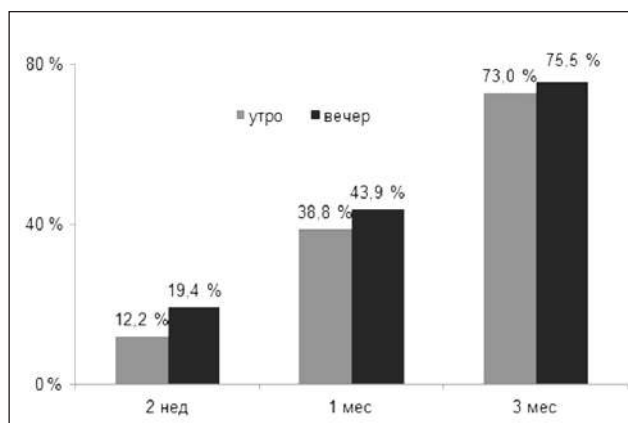
На фоне лечения периндоприла аргинином (Престариумом А) и индапамидом ретард (Арифоном ретард) уже через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое снижение АД ($p < 0,05$), причем положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения в программе «Хронос».

Пациентам, которые не достигли целевого уровня АД через 1 месяц после начала приема комбинации периндоприла аргинина и индапамида ретард, дополнительно назначались АГП из других фармакологических групп, таких пациентов было всего 7 человек (3,6%).

Относительное снижение медианы среднего АД утром и вечером представлено соответственно на рисунках 5 (А и Б). Необходимо отметить, что уже через 2 недели применения комбинации периндоприла аргинина и индапамида ретард медиана среднего АД утром снизилась на 11%, вечером — на 6%. Через 3 месяца после начала лечения снижение медианы среднего АД составило 18 и 17% утром и вечером соответственно.

Целевой уровень утреннего АД в течение 3 месяцев наблюдения достигнут у 73% пациентов, вечернего АД — у 75,5% пациентов. При этом у 14% целевой уровень был достигнут в течение 2 недель применения комбинации периндоприла аргинина и индапамида ретард (рис. 6).

Рисунок 6. Доля пациентов, достигших целевого артериального давления за время участия в программе «Хронос»



Среди 24 пациентов с резистентной АГ целевых показателей АД удалось достичь в 15 случаях (62,5%).

Следует также отметить хорошую переносимость антигипертензивной терапии. Лишь 16 (8,2%) пациентов отметили сухой кашель, выраженность его была незначительной, и отмена периндоприла аргинина не потребовалось. Других нежелательных явлений, в том числе гипотензии после приема первой дозы, зарегистрировано не было.

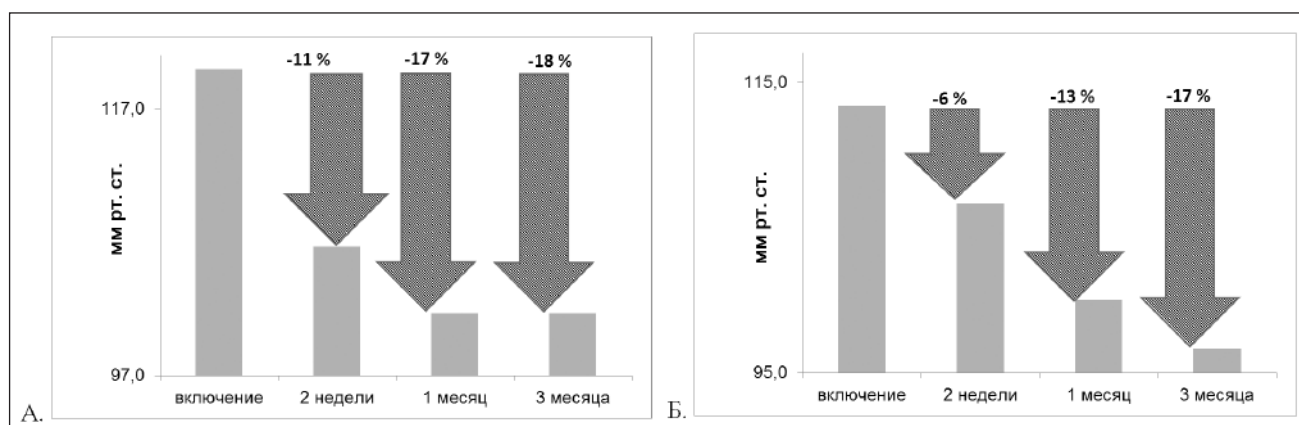
Выводы

Оценка выполнения критериев эффективности программы «Хронос» выявила у всех участников значимое снижение как утреннего, так и вечернего АД. У 73% пациентов отсутствовали патологические утренние подъемы АД.

В 60% случаев удалось нормализовать АД у больных с резистентной до этого АГ.

Переносимость периндоприла аргинина в сочетании с индапамидом ретард хорошая, в 16 (8,2%) случаях зарегистрированы нежелательные

Рисунок 5. Динамика среднего артериального давления утром (А) и вечером (Б) за время участия в программе «Хронос»



явления (сухой кашель незначительной выраженности), не потребовавшие отмены периндоприла аргинина.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность врачам, которые принимали участие в наборе и ведении пациентов. Врачи г. Липецка: Рязанцева Е. Н., Галагуцкая О. В., Боякова Л. Г., Астахова М. А., Туренко Е. В., Пашина И. Н., Самойленко Т. В., Бабанова Т. Г., Мельник Е. В., Полозова Н. М.; г. Тамбова, г. Рязани: Белова Н. И., Дьячкова Е. В., Сергеева Л. П., Дагаргулия Л. Г., Прощина Н. В.; г. Тулы: Леонова А. И., Юнусова К. И., Барабанова Т. Ю., Струневская Ю. В., Горчалов К. С. / The authors are grateful to all the medical doctors who participated in the enrollment and follow-up of the patients. The participating medical doctors of Lipetsk are: Ryazantseva EN, Galagutskaya OV, Boyakova LG, Astakhova MA, Turenko EV, Pashina IN, Samoilenko TV, Babanova TG, Melnik EV, Polozova NM; the participating medical doctors of Tambov, Ryazan are: Belova NI, Dyachkova EV, Sergeeva LP, Dagarguliya LG, Proshchina NV; the participating medical doctors of Tula are: Leonova AI, Yunusova KI, Barabanova TYu, Strunevkaya YuV, Gorchalov KS.

Финансирование / Financial support

Программа «Хронос» проведена по заказу фармацевтической компании «Сервье» (Франция). / The program "Chronos" is supported by the company Servier (France).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Исследование и публикация статьи проведены при поддержке фармацевтической компании «Сервье» (Франция). / The study and the publication are supported by the company Servier (France).

Список литературы / References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26 [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].
2. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О., и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;10:4–12. doi:https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4–12 [Chazova IE, Zhernakova YV, Oshepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya E, Konradi AO et al. The prevalence of cardiovascular disease in the Russian population of patients with arterial

hypertension. *Kardiologiya*. 2014;10:4–12. doi:https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4–12 In Russian].

3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: meta-analyses of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9394):1129–1134.
4. Petrenko OV. Chronotherapy of hypertension: literature review. *Journal of V.N. Karazin' KhNU*. 2015;1154:71–78.
5. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *J Am Med Assoc*. 1996;275(19):1507–1513.
6. Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens*. 1998;11 (1 Pt 1):1394–1404.
7. Sumova A, Sladek M, Polidarova L, Novakova M, Houdek P. Circadian system from conception till adulthood. *Progress Brain Res*. 2012;199:83–103. doi:10.1016/B978-0-444-59427-3.00005-8
8. Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res*. 2007;56(6):671–684.
9. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2011;57(3):249–256. doi:10.1016/j.jjcc.2011.02.006
10. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: Dippers and nondippers. *Circulation*. 1990;81 (2):700–702.
11. Portaluppi F. The circadian organization of the cardiovascular system in health and disease. *Ind J Exp Biol*. 2014;52(05): 395–398.
12. Kario K, Schwartz JE, Gerin W, Robayo N, Maceo E, Pickering TG. Psychological and physical stress-induced cardiovascular reactivity and diurnal blood pressure variation in women with different work shifts. *Hypertens Res*. 2002;25 (4):543–551.
13. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: an update systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med*. 2015;162 (3):192–204.
14. Head GA. Ambulatory blood pressure monitoring is ready to replace clinic blood pressure in the diagnosis of hypertension. *Pro Side of the Argument. Hypertension*. 2014;64(6):1175–1181. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03882
15. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645–653. doi:10.1038/jhh.2009.9
16. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332–2340. doi:10.1097/HJH.0000000000000355
17. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401–1406.
18. Redon J. The importance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients at risk of cardiovascular events. *High Blood Press Cardiovasc Prevent*. 2013;20(1):13–18. doi:10.1007/s40292-013-0006-3

19. Xie JC, Yan H, Zhao Y-X, Liu XY. Prognostic value of morning BP surge in clinical events: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(2):362–369. doi:https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.001
20. Vernon G. The chronotherapy of hypertension: or the benefit of taking blood pressure tablets at bedtime. *Br J Gen Pract* 2017;67 (657):171. doi:https://doi.org/10.3399/bjgp17X690269
21. Roush GC, Fapohunda J, Kostis JB. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events — a third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Hypertens.* 2014;16(8):561–568. doi:10.1111/jch.12354
22. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration–time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit.* 2010;15(4):173–180. doi:10.1097/MBP.0b013e32833c7308
23. Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(1):4–15. [Lukyanov MM, Boitsov SA, Yakushin SS, Martsevich SY, Vorobiev AN, Zagrebelsky AV et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA Registry data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(1):4–15. In Russian].
24. Fox KM; European trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782–788.
25. Rodriguez-Granillo GA, De Winter S, Bruining N, Ligthart JM, García-García HM, Valgimigli M et al. Effect of perindopril on coronary remodeling: insights from a multicentre, randomized study. *Eur Heart J.* 2007;28(19):2326–2331.
26. Morgan T, Anderson A, Jones E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J Hypertens.* 1997;15(2):205–211.
27. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л. и аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). *Фарматека* 2009;12:98–103. [Leonova MV, Belousov DY, Steinberg LL, and the analytical group of the PIFAGOR study. Analysis of the clinical routine practice of antihypertensive therapy in Russia (according to the PIFAGOR III study). *Pharmateka* 2009;12:98–103. In Russian].
28. Мартынюк Т. В., Колос И. П., Чазова И. Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;8:21–27 [Martynyuk TV, Kolos IP, Chazova IE. on behalf of the co-investigators of the STRATEGY program. Efficacy and safety of a fixed combination of low-dose of perindopril/indapamide in patients with arterial hypertension in real clinical practice (multicentre, open, prospective study STRATEGY). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2007;8:21–27. In Russian].
29. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Мартынюк Т. В. Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска. Системные гипертензии 2010;4:41–48 [Chazova IE, Ratova LG, Martynyuk TV. The first results of the Russian study STRATEGY A (Russian program for assessing the efficacy of Noliprel A Forte in patients with high-risk arterial hypertension and insufficient control of blood pressure) is on the way to optimize antihypertensive therapy in high-risk hypertension patients. *Systemnye Gipertenzii = Systemic hypertension.* 2010;4:41–48. In Russian].
30. Mourad JJ, Lameira D, Guillausseau PJ. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):4443–4451.
31. Dahlöf B, Gosses P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;23(11):2063–2070.
32. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G et al. Preterax in albuminuria regression (PREMIER) study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER.* *Hypertension* 2003;41(5):1063–1071.
33. Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829–840.

Информация об авторах

Селезнев Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России;

Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Author information

Sergey V. Seleznev, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases, Ryazan State Medical University;

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Ryazan State Medical University.