

Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни артеріального тиску при добовому моніторингу залежно від ранкового або вечірнього прийому

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас, С.М. Кушнір, Г.Ф. Примак

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II олімесартану, азилсартану та телмісартану при прийомі їх у ранковій або вечірній годині на показники артеріального тиску (АТ) при добовому моніторингу у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріали і методи. У дослідження залучили 126 пацієнтів із м'якою та помірною АГ. Хворих розділили на шість груп: 20 пацієнтів, що приймали олімесартан у дозі 20–40 мг у ранковій годині; 20 пацієнтів, що приймали олімесартан у дозі 20–40 мг у вечірній годині; 21 пацієнт, що приймав азилсартан у дозі 40–80 мг у ранковій годині; 20 пацієнтів, що приймали азилсартан у дозі 40–80 мг у вечірній годині; 22 пацієнти, що приймали телмісартан у дозі 40–80 мг у ранковій годині; 23 пацієнти, що приймали телмісартан у дозі 40–80 мг у вечірній годині. Пацієнти проходили первинне обстеження та повторне – через 3 міс терапії.

Результати та обговорення. Вечірній прийом олімесартану порівняно з ранковим приводив до більш вираженого зниження добового систолічного АТ – відповідно $(11,09 \pm 2,30)$ та $(4,06 \pm 2,25)$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Зміни добового діастолічного АТ були статистично незначущими, хоча зниження при прийомі у вечірній годині було більш значимим порівняно з ранковим прийомом $(8,38 \pm 2,58)$ проти $(3,38 \pm 2,31)$ мм рт. ст.). Зміни добового АТ на тлі прийому азилсартану у вечірній або ранковій годині були статистично значущими, але не відрізнялися між собою $(13,06 \pm 2,65)/(9,76 \pm 1,73)$ проти $(12,71 \pm 1,62)/(7,00 \pm 1,50)$ мм рт. ст.). Зниження добового АТ на тлі прийому телмісартану було статистично значуще більш виражене при ранковому прийомі порівняно з вечірнім прийомом $(16,48 \pm 2,86)/(12,56 \pm 2,80)$ проти $(4,93 \pm 1,53)/(5,40 \pm 1,89)$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). Таким чином, ранковий прийом більш виражено знижував середньодобовий АТ на тлі прийому телмісартану, а вечірній прийом – на тлі прийому олімесартану. Азилсартан однаково знижував АТ як при прийомі у вечірній годині, так і в ранковій. Частота досягнення цільового АТ при добовому моніторингу на тлі прийому олімесартану, азилсартану та телмісартану становила відповідно 71,80; 71,0 та 75,61 %.

Висновки. Прийом телмісартану більш виражено знижував середньодобовий АТ при прийомі в ранковій годині порівняно з вечірнім прийомом, олімесартан краще знижував середньодобовий АТ при прийомі у вечірній годині, а прийом азилсартану однаково впливав на зниження АТ незалежно від часу прийому препарату.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронотерапія, циркадний ритм, вечірній прийом, ранковий прийом.

Численні проспективні рандомізовані клінічні дослідження чітко вказують на те, що величина бажаних ефектів за результатами 24-годинного моніторингу артеріального тиску (АТ) при застосуванні блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокаторів

кальцієвих каналів (БКК), α -адреноблокаторів, β -адреноблокаторів та діуретиків часто залежить від часу прийому ліків. Більше того, переносність препаратів, з точки зору несприятливих ефектів, до деяких класів значно поліпшується при прийомі у вечірній годині порівняно з ранковими [2, 21]. У дослідженні PROBE взяли участь 2473 пацієн-

тів з АГ, котрі дотримувалися звичайної рутинної денної активності, що чергується з нічним сном, у яких до і після лікування оцінювали результати 48-годинного моніторингу АТ. Вечірній прийом порівняно з ранковим приводив до статистичного та клінічно значущого зниження середньонічного АТ, а отже, до поліпшення нормалізації 24-годинного профілю АТ [11, 17, 20, 21]. Ідея не нова, вона була запропонована F.C. Bartter понад 35 років тому [1].

Клінічні дослідження з ірбесартаном, олмесартаном, телмісартаном та валсартаном підтверджують, що різниця в терапевтичному ефекті не залежить від періоду напіввиведення [2, 10, 12, 13]. Як виявлено для ІАПФ, вибір часу лікування з різними БРА не впливає на різницю щодо зниження АТ у ранкові години, однак зменшує АТ у нічні години при прийомі у вечірній час, тим самим зменшуючи кількість хворих, що мають добовий профіль АТ non-dipper [14, 15]. Важливо відзначити, що прийом у вечірні години, але не в ранкові, валсартану, кандесартану та олмесартану [18, 19] значно зменшував екскрецію альбуміну із сечею, що корелювало зі ступенем зниження АТ у нічні години.

Мета роботи – оцінити вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II олмесартану, азилсартану та телмісартану при прийомі їх у ранкові або вечірні години на показники артеріального тиску при добовому моніторингу у хворих з артеріальною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучили 126 пацієнтів із м'якою та помірною АГ, відібраних для порівняння впливу на рівень АТ медикаментозної хронотерапії блокаторами рецепторів до АТ II – олмесартаном, азилсартаном та телмісартаном при прийомі їх у ранкові або вечірні години. Подібне дослідження проводиться в Україні вперше.

Залучених у дослідження хворих розділили на три групи. Пацієнти 1-ї групи (n=40) приймали олмесартан у дозі 20–40 мг один раз на добу («Кардосал», «Берлін Хемі», Німеччина), із них 20 хворих приймали препарат у ранкові години і 20 – у вечірні. Пацієнти 2-ї групи (n=41) приймали азилсартан у дозі 40–80 мг один раз на добу («Едарбі», «Такеда», Японія), із них 21 хворий приймав препарат у ранкові години і 20 – у вечірні. Пацієнти 3-ї групи (n=45) приймали телмісартан у дозі 40–80 мг раз на добу («Телсартан», «Доктор Редіс», Індія), із них 22 хворих приймали препарат у ранкові години і 23 – у вечірні.

Критерії залучення в дослідження: вік пацієнтів 20–80 років, наявність есенціальної АГ I–II ста-

дії (діагноз встановлювали при виявленні офісного систолічного АТ (САТ) > 140 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) > 90 мм рт. ст.), згода пацієнта на участь у дослідженні та відсутність критеріїв незалучення.

Критеріями незалучення в дослідження були: вік менше 20 років та більше 80 років; діагностована симптоматична АГ; хронічна серцева недостатність \geq ІА стадії; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда в анамнезі; цукровий діабет; постійна або персистентна форма фібриляції передсердь (під час пароксизму); ураження нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв; психічні розлади, залежності.

Термін спостереження становив 3 міс. Пацієнтам на початку дослідження та через 3 міс лікування проводили такі обстеження: офісне вимірювання АТ, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) з визначенням ранкового підйому АТ, визначення жорсткості артерій, визначення центрального АТ, визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) артеріями еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, біохімічне дослідження крові, ехокардіографію (ЕхоКГ), реєстрацію побічних явищ.

Вимірювання САТ і ДАТ виконували на початку дослідження, після семиденної (в разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів та в кінці лікування. Вимірювали АТ у положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хв. Визначали середнє з трьох вимірювань. Частоту скорочень серця (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

ДМАТ проводили за допомогою апарата АВРМ-04М (Meditech, Угорщина) в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні й психоемоційні навантаження. Дані обробляли із застосуванням програмного забезпечення апарата. При цьому вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний САТ, середньодобовий, денний, нічний ДАТ, ЧСС. При аналізі ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували індекс часу, який характеризує часове переваження тиском протягом доби та визначається як відсоток вимірювань АТ, що перевищує 140/90 мм рт. ст. удень і 120/80 мм рт. ст. уночі. Також визначали індекс навантаження тиском (індекс площі), який є площею між кривою підвищеного АТ та лінією межі норми, а також індекс варіабельності, який обчислювали як стандартне відхилення величини АТ. Крім того, за допомогою програмного забезпечення вираховували добовий індекс (ДІ) – процент зниження нічного АТ порівняно з денним. За норму прийняли значення АТ, рекомендовані у 1998 р. Американським національним комітетом з питань діагностики та ліку-

вання АТ у шостих рекомендаціях: для середнього денного САТ – 135 мм рт. ст., для середнього денного ДАТ – 85 мм рт. ст. У 1999 р. експерти ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензії рекомендували до використання в якості норми показники артеріального тиску для середнього добового САТ – 125 мм рт. ст., для середнього добового ДАТ – 80 мм рт. ст.

При оцінюванні добового ритму АТ нормальним вважається зменшення АТ вночі під час сну на 10–20 % порівняно з денним періодом (dipper), недостатнім зниженням – на 0–10 % (non-dipper), підвищеним зниженням – на понад 20 % (hyperdipper), стійким підвищенням АТ уночі – коли нічний АТ перевищує денний (night-peaker). Ступінь нічного зниження САТ та ДАТ, тобто ДІ, розраховували (окремо для САТ і ДАТ) за формулою:

$$ДІ = (АТд - АТн) \cdot 100 \% / АТд,$$

де АТд – середньоденний АТ (САТ або ДАТ), АТн – середьнонічний АТ (САТ або ДАТ).

Варіабельність АТ є важливою детермінантою ураження органів-мішеней. Крім того, існують непрямі докази, що збільшення варіабельності АТ несприятливо впливає на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень та смерті. Варіабельність САТ і ДАТ розраховували як стандартне відхилення (СВ) від середнього значення, тобто, як коефіцієнт варіабельності середньої величини САТ і ДАТ за добу, день, ніч.

Біохімічне дослідження крові виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі А25 (BioSystems, Іспанія) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. За рівнем креатиніну розраховували ШКФ з використанням формули СКД-ЕРІ, затвердженої рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [11]:

$$ШКФ = 141 \times \min(\text{креатинін}/k, 1)^a \times \times \max.(\text{креатинін}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Вік}$$

[$\times 1,018$ для жінок] [$\times 1,159$ для негроїдної раси],

де креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл, k = 0,7 для жінок та 0,9 для чоловіків, a = –0,329 для жінок та –0,411 для чоловіків; мін – мінімальне значення показника креатинін/k або 1; макс – максимальне значення показника креатинін/k або 1.

Визначали рівень креатиніну, калію та натрію, глюкози, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) сироватки крові.

ШППХ та центральний АТ визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз форми пуль-

сової хвилі та визначати ШППХе та ШППХм. Окрім ШППХ, вираховували також центральний АТ за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та формі отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником та проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ).

ЕхоКГ виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) у М- та В-режимі за стандартним протоколом. Визначали: розмір аорти, лівого передсердя, кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосистолічний (КСР) розмір лівого шлуночка (ЛШ), кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний (КДО) об'єм ЛШ та фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Маса міокарда ЛШ розраховували за формулою Американського товариства фахівців з ехокардіографії, використання якої рекомендовано Європейським товариством фахівців з гіпертензії та Європейським товариством кардіологів.

На основі отриманих показників було створено базу даних у програмі IBM SPSS Statistics 21. Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: М – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, p – коефіцієнт статистичної значущості. Статистичну значущість результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Проводили кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком r – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатфакторний регресійний аналіз, критерій χ^2 . Статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Загальну вихідну характеристику пацієнтів, залучених у дослідження, наведено в *табл. 1–3*.

До 1-ї групи (лікування олмесартаном) увійшли 20 чоловіків та 20 жінок віком у середньому ($50,05 \pm 2,46$) року, до 2-ї групи (лікування азилсартаном) – 21 чоловік та 20 жінок віком у середньому ($53,27 \pm 2,50$) року, до 3-ї групи (лікування телмісартаном) – 16 чоловіків та 29 жінок віком у середньому ($52,02 \pm 1,90$) року. За початковими клініко-демо-

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів з АГ, залучених у дослідження (n=126)

Показник	Значення показника
Вік, роки	51,80±1,31
Жінки	69 (54,8 %)
Чоловіки	57 (45,2 %)
Куріння	12 (9,5 %)
Вживання алкоголю	27 (21,4 %)
Приймають статини	47 (37,3 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,81±0,39
Тривалість АГ, роки	5,75±0,29
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,56±1,00
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	94,83±0,58
Офісний ЧСС за 1 хв	72,46±0,80
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	135,60±0,96
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	82,41±0,84
Середньодобова ЧСС, за 1 хв	71,88±0,89
Діаметр кореня аорти, см	3,26±0,05
Діаметр лівого передсердя, см	3,92±0,07
КСР ЛШ, см	3,09±0,08
КСО ЛШ, мл	46,95±2,30
КДР ЛШ, см	4,85±0,08
КДО ЛШ, мл	122,60±3,55
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,14±0,02
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,08±0,02
ФВ ЛШ, %	61,84±0,79
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	100,89±3,76

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$.

графічними характеристиками групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися (табл. 4–7).

Ми оцінили, як змінювався АТ при добовому моніторингу на тлі прийому трьох препаратів залежно від вечірнього або ранкового прийому (табл. 8–11). Виявлено статистично значущу різницю щодо зниження середньодобового САТ між ранковим та вечірнім прийомом у групі застосу-

Таблиця 2

Вихідні показники біохімічного аналізу крові в пацієнтів з АГ, залучених у дослідження (n=126)

Показник	Значення показника ($M \pm m$)
Калій, ммоль/л	4,58±0,05
Натрій, ммоль/л	143,53±0,52
Креатинін, мкмоль/л	81,25±1,65
ШКФ, мл/м ²	76,15±4,66
Білірубін, мкмоль/л	15,96±0,86
АСТ, Од/л	30,52±3,29
АЛТ, Од/л	33,95±6,30
Сечова кислота, мкмоль/л	345,58±14,51
Глюкоза, ммоль/л	5,43±0,14
ЗХС, ммоль/л	5,57±0,14
Тригліцериди, ммоль/л	1,44±0,09
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,36±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,48±0,15
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,04
Індекс атерогенності	3,23±0,16

Таблиця 3

Вихідні показники центрального АТ і жорсткості артерій у пацієнтів з АГ, залучених у дослідження (n=126)

Показник	Значення показника ($M \pm m$)
САVI справа	7,89±0,27
Гомілково-плечовий індекс справа	1,04±0,02
САVI зліва	8,00±0,31
Гомілково-плечовий індекс зліва	1,04±0,01
Центральний САТ, мм рт. ст.	132,44±1,91
AIx, %	21,45±1,45
ED, %	35,92±0,50
SEVR, %	156,61±3,37
ШППХе, м/с	11,01±0,33
ШППХм, м/с	9,80±0,22

AIx – індекс аугментації; ED – тривалість періоду вигнання; SEVR – індекс ефективності субендокардіального кровотоку.

Таблиця 4

Загальна характеристика обстежених пацієнтів з АГ у групах залежно від терапії

Показник	Олмесартан (n=40)	Азилсартан (n=41)	Телмісартан (n=45)
Вік, роки	50,05±2,46	53,27±2,50	52,02±1,90
Жінки	20 (50,0 %)	20 (48,8 %)	29 (64,4 %)
Чоловіки	20 (50,0 %)	21 (51,2 %)	16 (35,6 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,93±0,74	28,84±0,71	28,67±0,57
Тривалість АГ, роки	5,42±0,41	5,83±0,50	5,95±0,56
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,40±1,74	152,80±1,47	152,49±1,95
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	95,50±1,03	94,93±1,01	94,13±1,00
Офісна ЧСС, за 1 хв	72,58±1,40	72,90±1,49	71,96±1,32
Куріння	4 (1,6 %)	4 (1,64 %)	4 (1,64 %)
Вживання алкоголю	9 (22,5 %)	9 (22,0 %)	9 (20,0 %)
Приймають статини	14 (35,0 %)	18 (43,9 %)	15 (33,3 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$. Різниця показників між групами статистично не значуща.

вання олмесартану. Так, вечірній прийом олмесартану приводив до більш вираженого зниження середньодобового САТ – (11,09±2,30) проти (4,06±2,25) мм рт. ст. ($p < 0,01$). Зміни середньодобового ДАТ були статистично не значущими, хоча зниження при прийомі у вечірні години було більш значним порівняно з ранковим прийомом – (8,38±2,58) проти (3,38±2,31) мм рт. ст. Зміни середньодобового АТ на тлі прийому азилсартану у вечірні або ранкові години були статистично

значущими, але не відрізнялися між собою ((13,06±2,65)/(9,76±1,73) проти (12,71±1,62)/(7,00±1,50) мм рт. ст.). Зниження середньодобового АТ на тлі прийому телмісартану було статистично значуще більш виражене при ранковому прийомі порівняно з вечірнім прийомом ((16,48±2,86)/(12,56±2,80) проти (4,93±1,53)/(5,40±1,89) мм рт. ст., $p < 0,01$). Таким чином, ранковий прийом більш виражено знижував середньодобовий АТ на тлі прийому телмісартану, а

Таблиця 5

Вихідні ехокардіографічні показники в обстежених пацієнтів з АГ у групах залежно від терапії ($M \pm m$)

Показник	Олмесартан (n=40)	Азилсартан (n=41)	Телмісартан (n=45)
Діаметр аорти, см	3,31±0,09	3,31±0,08	3,18±0,07
Діаметр лівого передсердя, см	3,88±0,10	4,07±0,11	3,82±0,13
КСР ЛШ, см	3,18±0,14	2,91±0,13	3,17±0,13
КСО ЛШ, мл	49,42±4,14	48,01±4,96	43,89±3,12
КДР ЛШ, см	4,92±0,10	4,95±0,11	4,70±0,20
КДО ЛШ, мл	123,73±7,77	121,95±6,17	122,18±4,92
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,16±0,03	1,17±0,04	1,11±0,03
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,09±0,02	1,08±0,03	1,06±0,04
ФВ ЛШ, %	61,07±1,16	60,71±1,48	63,53±1,40
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	107,06±3,21	103,99±5,58	103,62±11,15

Різниця показників між групами статистично не значуща.

Таблиця 6

Вихідні показники лабораторного дослідження в обстежених пацієнтів з АГ у групах залежно від терапії (M±m)

Показник	Олмесартан (n=40)	Азилсартан (n=41)	Телмісартан (n=45)
Калій, ммоль/л	4,41±0,07	4,71±0,10	4,62±0,11
Натрій, ммоль/л	144,37±0,85	145,00±1,00	142,75±0,68
Креатинін, мкмоль/л	78,71±3,35	79,59±1,51	85,48±3,41
ШКФ, мл/м ²	78,43±8,03	101,00±3,00	72,73±5,28
Білірубін, мкмоль/л	14,95±0,93	18,00±1,00	16,63±1,44
АСТ, Од/л	35,09±6,50	33,50±4,50	25,67±2,01
АЛТ, Од/л	46,83±17,46	34,00±3,50	26,92±3,64
Сечова кислота, мкмоль/л	370,16±22,57	367,50±15,50	324,29±18,68
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,15	5,30±0,10	5,64±0,25
ЗХС, ммоль/л	5,51±0,23	5,66±0,16	5,45±0,27
Тригліцериди, ммоль/л	1,19±0,08	1,52±0,23	1,50±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,41±0,11	1,25±0,04	1,35±0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,26±0,38	3,35±0,16	3,32±0,24
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,51±0,05	0,69±0,07	0,70±0,07
Індекс атерогенності	2,68±0,24	3,02±0,22	3,07±0,25

Різниця показників між групами статистично не значуща. АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза.

Таблиця 7

Вихідні показники добового моніторингу АТ в обстежених пацієнтів з АГ у групах залежно від терапії (M±m)

Показник	Олмесартан (n=40)	Азилсартан (n=41)	Телмісартан (n=45)
Добовий САТ, мм рт. ст.	137,13±1,44	138,70±1,64	136,67±1,64
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	84,34±1,50	83,49±1,34	82,93±1,45
Добовий ПАТ, мм рт. ст.	52,54±1,33	54,75±1,84	52,03±1,24
Макс. САТ за добу, мм рт. ст.	174,42±3,62	181,13±2,95	176,04±2,95
Макс. ДАТ за добу, мм рт. ст.	116,56±2,35	121,26±3,29	113,98±2,49
Мін. САТ за добу, мм рт. ст.	105,19±2,19	104,54±2,35	97,71±1,87**
Мін. ДАТ за добу, мм рт. ст.	59,17±1,49	58,08±1,51	51,91±1,49**
Добова ЧСС, за 1 хв	69,72±1,48	72,74±1,38	72,88±1,65
Макс. ЧСС за добу, за 1 хв	113,89±6,79	120,67±6,51	109,98±4,64
Мін. ЧСС за добу, за 1 хв	53,67±1,07	54,85±1,29	54,89±1,30

Таблиця 7. Продовження

СВ САТ, мм рт. ст.	14,62±0,67	16,59±0,73	16,67±0,62*
СВ ДАТ, мм рт. ст.	12,18±0,37	13,00±0,64	12,31±0,52
СВ ПАТ, мм рт. ст.	9,97±0,43	10,68±0,51	11,73±0,68*
ДІ САТ, %	10,61±0,83	7,44±1,52	11,00±1,27
ДІ ДАТ, %	15,27±0,94	12,21±1,67	15,50±1,40
САТ день, мм рт. ст.	140,13±1,74	142,48±1,63	139,27±1,65
ДАТ день, мм рт. ст.	87,35±1,77	87,16±1,38	85,50±1,52
ПАТ день, мм рт. ст.	53,02±1,30	55,77±1,51	52,81±1,25
Макс. САТ день, мм рт. ст.	170,81±4,93	181,23±2,89	175,60±3,08
Макс. ДАТ день, мм рт. ст.	115,78±2,80	120,82±3,36	113,79±2,61
Мін. САТ день, мм рт. ст.	110,19±2,47	108,28±2,24	104,42±2,17
Мін. ДАТ день, мм рт. ст.	63,00±1,75	63,28±1,63	58,81±1,84
ЧСС день, за 1 хв	73,00±1,76	77,48±1,43	77,27±1,87
Макс. ЧСС день, за 1 хв	114,78±6,47	120,54±6,52	110,40±4,71
Мін. ЧСС день, за 1 хв	54,92±1,23	57,10±1,32	59,00±1,74
СВ САТ день, мм рт. ст.	13,47±0,74	15,70±0,71*	15,84±0,71*
СВ ДАТ день, мм рт. ст.	11,21±0,45	11,95±0,63	11,13±0,55
СВ ПАТ день, мм рт. ст.	10,11±0,46	10,93±0,53	12,57±0,99*
САТ ніч, мм рт. ст.	126,19±1,87	131,69±2,36	125,68±2,31
ДАТ ніч, мм рт. ст.	73,98±1,67	76,49±1,69	72,61±1,92
ПАТ ніч, мм рт. ст.	52,17±1,52	55,28±1,60	52,07±1,37
Макс. САТ ніч, мм рт. ст.	148,53±2,39	157,97±2,94*	145,95±2,96#
Макс. ДАТ ніч, мм рт. ст.	91,00±2,07	96,36±2,65	91,16±2,50
Мін. САТ ніч, мм рт. ст.	108,11±2,17	110,03±3,40	101,23±2,45**
Мін. ДАТ ніч, мм рт. ст.	60,06±1,50	61,74±1,69	55,79±1,96#
ЧСС ніч, за 1 хв	60,98±1,27	66,53±1,39*	65,88±1,65*
Макс. ЧСС ніч, за 1 хв	74,19±3,07	80,44±1,99	80,30±2,66
Мін. ЧСС ніч, за 1 хв	55,50±1,60	57,21±1,36	56,3±1,23
СВ САТ ніч, мм рт. ст.	11,65±0,59	15,48±1,65*	12,87±0,73
СВ ДАТ ніч, мм рт. ст.	9,19±0,48	11,01±1,01	9,61±0,51
СВ ПАТ ніч, мм рт. ст.	7,26±0,57	8,75±0,77	8,86±0,62

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування олмесартану ($p < 0,05$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування азилсартану ($p < 0,05$). ПАТ – пульсовий АТ.

Таблиця 8

Зміни АТ за даними добового моніторингу при прийомі олмесартану, азилсартану та телмісартану залежно від часу прийому ($M \pm m$)

Показник	Олмесартан		Азилсартан		Телмісартан	
	Вечірній прийом (n=20)	Ранковий прийом (n=20)	Вечірній прийом (n=20)	Ранковий прийом (n=21)	Вечірній прийом (n=23)	Ранковий прийом (n=22)
ΔСАТ доб., мм рт. ст.	11,09±2,30	4,06±2,25*	13,06±2,65	12,71±1,62 [#]	4,93±1,53 [#]	16,48±2,86* [#]
ΔДАТ доб., мм рт. ст.	8,38±2,58	3,38±2,31	9,76±1,73	7,00±1,50	5,40±1,89	12,56±2,80* [#]
ΔСАТ день, мм рт. ст.	10,27±2,70	7,30±2,19	12,62±2,99	13,21±1,92	6,15±2,10	16,55±2,72* [#]
ΔДАТ день, мм рт. ст.	8,15±2,13	5,49±1,93	9,08±1,87	7,66±1,89	5,55±2,09	12,17±2,01* [#]
ΔСАТ ніч, мм рт. ст.	9,09±2,06	1,54±2,05*	14,36±3,28	11,32±2,74 [#]	5,06±2,74 [°]	16,08±3,13*
ΔДАТ ніч, мм рт. ст.	6,22±1,98	0,57±1,78*	11,27±2,18	5,44±1,56*	5,25±2,27	14,00±3,64*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у групі вечірнього прийому цього препарату ($p < 0,05$).

[#] – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у відповідній підгрупі застосування олмесартану ($p < 0,05$).

[°] – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у відповідній підгрупі застосування азилсартану ($p < 0,05$).

Таблиця 9

Динаміка показників ДМАТ на тлі прийому олмесартану в ранкові або вечірні години

Показник	Вечірній прийом		Ранковий прийом	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Добовий САТ, мм рт. ст.	136,76±2,97	125,66±1,97***	134,51±1,13	129,8±1,05*
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	83,92±1,96	75,53±1,12**	84,06±1,09	80,68±1,08*
Добовий ПАТ, мм рт. ст.	52,15±2,48	50,13±2,80	50,45±1,84	50,26±1,89
Макс. добовий САТ, мм рт. ст.	180,85±8,22	159,00±2,52*	174,22±4,32	173,33±4,37
Макс. добовий ДАТ, мм рт. ст.	117,62±4,93	109,85±3,25	115,11±3,66	118,33±4,42
Макс. добовий ПАТ, мм рт. ст.	85,33±6,49	74,67±5,79	79,11±6,01	77,22±2,59
Мін. добовий САТ, мм рт. ст.	99,31±3,91	97,69±2,77	104,78±2,63	101,44±2,25
Мін. добовий ДАТ, мм рт. ст.	58,85±2,07	53,77±2,18	59,56±1,73	56,67±2,67
Мін. добовий ПАТ, мм рт. ст.	29,67±3,95	36,56±7,49	29,11±2,10	29,00±2,88
Добова ЧСС, за 1 хв	67,11±2,39	70,28±2,39	72,49±2,97	72,79±3,58
Макс. добова ЧСС, за 1 хв	103,85±9,79	98,08±4,76	123,67±10,48	129,78±9,56
Мін. добова ЧСС, за 1 хв	51,69±1,52	56,54±2,07*	55,33±2,31	57,11±2,92
СВ САТ, мм рт. ст.	17,90±1,62	13,77±1,07	14,54±1,12	14,81±0,46
СВ ДАТ, мм рт. ст.	13,77±0,97	12,20±0,99	11,91±0,61	12,54±0,45
СВ ПАТ, мм рт. ст.	11,36±1,27	8,83±0,83*	9,72±0,81	8,87±0,41

Таблиця 9. Продовження

Ді САТ, %	13,47±1,29	10,84±2,06	11,16±1,54	11,83±0,73
Ді ДАТ, %	16,95±2,37	17,59±3,72	15,81±1,60	15,31±1,41
САТ день, мм рт. ст.	140,16±3,33	129,89±2,72**	139,70±1,53	132,40±2,41
ДАТ день, мм рт. ст.	87,74±3,17	79,59±2,99**	88,70±1,84	83,22±1,36*
ПАТ день, мм рт. ст.	52,57±2,30	50,30±2,81	50,99±1,92	51,40±2,03
Макс. САТ день, мм рт. ст.	182,62±7,72	166,00±5,47	160,67±12,37	166,67±4,91
Макс. ДАТ день, мм рт. ст.	118,69±4,79	112,31±4,35	115,11±3,66	113,33±3,52
Макс. ПАТ день, мм рт. ст.	85,83±6,17	74,00±5,89	74,44±4,91	77,22±2,59
Мін. САТ день, мм рт. ст.	103,85±4,69	104,31±3,77	112,44±1,92	108,44±3,23
Мін. ДАТ день, мм рт. ст.	61,15±2,64	60,23±3,19	65,78±2,11	63,89±3,50
Мін. ПАТ день, мм рт. ст.	30,33±3,63	31,00±3,45	31,00±2,14	30,11±3,01
ЧСС день, за 1 хв	68,75±3,11	73,02±2,64	77,16±3,25	76,95±3,64
Макс. ЧСС день, за 1 хв	99,46±8,72	95,23±3,76	122,44±10,56	121,00±6,87
Мін. ЧСС день, за 1 хв	52,69±2,06	58,08±2,01	56,22±2,47	60,89±3,78
СВ САТ день, мм рт. ст.	18,20±1,96	12,65±1,69	12,70±1,02	13,40±0,60
СВ ДАТ день, мм рт. ст.	13,57±0,82	10,94±1,28	10,36±0,58	11,24±0,57
СВ ПАТ день, мм рт. ст.	11,52±1,04	9,39±1,05	9,63±0,98	9,25±0,44
САТ ніч, мм рт. ст.	125,72±2,66	116,63±1,57	124,02±1,98	122,48±2,10
ДАТ ніч, мм рт. ст.	73,36±2,61	67,14±1,69	74,70±1,78	74,13±1,74
ПАТ ніч, мм рт. ст.	52,25±1,22	49,32±1,03	49,32±0,92	48,41±0,82
Макс. САТ ніч, мм рт. ст.	147,85±4,07	138,46±3,11	148,78±5,46	145,44±3,08
Макс. ДАТ ніч, мм рт. ст.	88,85±3,10	84,62±4,10	93,33±3,83*	95,89±3,22
Макс. ПАТ ніч, мм рт. ст.	68,83±2,40	68,83±4,13	74,59±8,09	61,22±2,67
Мін. САТ ніч, мм рт. ст.	105,92±4,21	100,31±2,00	104,89±2,69	101,56±2,29
Мін. ДАТ ніч, мм рт. ст.	59,54±1,97	55,00±2,25	60,11±2,02	57,22±2,63
Мін. ПАТ ніч, мм рт. ст.	43,17±3,82	42,67±3,49	33,00±2,25	34,33±2,47
ЧСС ніч, за 1 хв	57,29±1,63	63,56±2,49	63,83±2,76	65,51±3,69
Макс. ЧСС ніч, за 1 хв	66,85±2,92	77,92±5,50	84,11±9,83	90,44±13,22
Мін. ЧСС ніч, за 1 хв	52,15±1,54	56,92±1,96	60,22±4,98	57,44±2,77
СВ САТ ніч, мм рт. ст.	10,83±1,22	11,42±0,95	12,00±1,31	12,20±1,06
СВ ДАТ ніч, мм рт. ст.	8,89±1,13	9,10±0,59	9,03±0,83	10,90±0,76
СВ ПАТ ніч, мм рт. ст.	7,66±0,46	7,82±0,76	8,89±1,48	7,16±0,74

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування у відповідній групі: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Таблиця 10

Динаміка показників ДМАТ на тлі прийому азилсартану в ранкові або вечірні години

Показник	Вечірній прийом		Ранковий прийом	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Добовий САТ, мм рт. ст.	139,38±2,30	126,32±2,63***	138,17±2,57	125,46±2,34***
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	82,69±1,95	72,93±1,63***	83,83±2,05	76,83±1,31***
Добовий ПАТ, мм рт. ст.	60,02±3,43	53,38±2,34**	54,35±1,70	48,64±1,49**
Макс. добовий САТ, мм рт. ст.	178,89±3,79	161,06±3,86***	184,21±4,85	164,58±3,50***
Макс. добовий ДАТ, мм рт. ст.	119,00±4,08	101,94±3,19**	125,16±5,40	106,42±2,21***
Мін. добовий САТ, мм рт. ст.	105,72±3,35	98,44±2,37**	103,68±3,64	96,32±2,90*
Мін. добовий ДАТ, мм рт. ст.	58,06±1,86	50,33±1,67***	57,05±2,48	52,58±2,00
Добова ЧСС, за 1 хв	71,21±2,33	70,85±1,91	73,69±1,73	70,94±1,42
Макс. добова ЧСС, за 1 хв	114,00±9,57	98,00±3,52	122,68±8,94	103,05±4,45
Мін. добова ЧСС, за 1 хв	53,06±2,08	53,83±1,98	56,37±1,60	56,21±1,05
СВ САТ, мм рт. ст.	16,70±1,04	13,48±0,64*	17,03±1,11	14,96±0,70
СВ ДАТ, мм рт. ст.	12,98±0,73	10,93±0,65*	13,73±1,07	12,07±0,57
СВ ПАТ, мм рт. ст.	10,49±0,80	9,37±0,55	10,79±0,74	9,10±0,44
Ді САТ, %	8,42±2,06	9,59±1,25	7,46±2,37	8,98±1,50
Ді ДАТ, %	12,29±2,22	14,78±1,87	13,43±2,73	13,11±1,93
САТ день, мм рт. ст.	143,37±2,22	130,75±2,68***	142,06±2,48	128,85±2,17***
ДАТ день, мм рт. ст.	86,40±2,07	77,32±1,85***	87,75±2,06	80,09±1,19***
ПАТ день, мм рт. ст.	57,02±2,44	53,49±2,44**	52,82±1,57	52,26±1,55**
Макс. САТ день, мм рт. ст.	179,11±3,56	160,78±3,99***	184,21±4,85	163,63±3,44***
Макс. ДАТ день, мм рт. ст.	118,56±4,15	101,78±3,20**	124,68±5,54	106,32±2,22**
Мін. САТ день, мм рт. ст.	109,17±3,24	102,83±2,79	108,11±3,41	99,05±2,82**
Мін. ДАТ день, мм рт. ст.	61,78±2,04	55,61±2,04**	63,95±2,70	55,58±2,25**
ЧСС день, за 1 хв	76,18±2,29	74,49±2,41	77,94±1,91	74,03±1,67
Макс. ЧСС день, за 1 хв	113,72±9,59	97,89±3,53	122,68±8,94	103,00±4,46
Мін. ЧСС день, за 1 хв	54,78±1,69	56,72±2,74	59,05±1,92	58,21±1,25
СВ САТ день, мм рт. ст.	15,47±1,01	12,28±0,76*	16,46±1,05	14,30±0,79
СВ ДАТ день, мм рт. ст.	11,80±0,87	9,49±0,49*	12,65±0,96	11,53±0,62
СВ ПАТ день, мм рт. ст.	10,71±0,84	9,79±0,69	11,05±0,74	9,18±0,51*
САТ ніч, мм рт. ст.	132,71±3,57	118,35±2,72***	129,99±3,50	118,67±2,93***
ДАТ ніч, мм рт. ст.	76,47±2,39	65,20±1,78***	75,45±2,58	70,00±1,84**
ПАТ ніч, мм рт. ст.	56,29±2,77	53,15±2,26	54,61±2,03	48,66±1,54*
Макс. САТ ніч, мм рт. ст.	161,89±4,36	143,11±3,95***	153,68±4,28	140,53±4,01**

Таблиця 10. Продовження

Макс. ДАТ ніч, мм рт. ст.	97,28±3,35	83,78±3,04***	95,53±4,50	86,89±2,12
Мін. САТ ніч, мм рт. ст.	111,39±3,33	101,89±2,41**	107,89±6,27	100,74±2,96
Мін. ДАТ ніч, мм рт. ст.	60,56±2,00	51,61±1,64***	61,74±2,82	56,53±2,09
ЧСС ніч, за 1 хв	67,51±2,30	65,69±1,94	65,55±1,75	65,19±1,21
Макс. ЧСС ніч, за 1 хв	82,11±3,27	80,50±3,21	78,11±2,62	77,74±2,43
Мін. ЧСС ніч, за 1 хв	56,89±2,45	56,50±1,84	57,58±1,50	57,05±1,09
СВ САТ ніч, мм рт. ст.	14,53±1,08	11,94±0,81	17,07±3,57	11,56±0,90
СВ ДАТ ніч, мм рт. ст.	11,05±1,05	9,67±0,97	11,64±1,93	9,21±0,58
СВ ПАТ ніч, мм рт. ст.	7,85±0,99	7,71±0,63	9,70±1,32	7,86±0,60

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування у відповідній групі: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблиця 11

Динаміка показників ДМАТ на тлі прийому телмісартану в ранкові або вечірні години

Показник	Вечірній прийом		Ранковий прийом	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Добовий САТ, мм рт. ст.	131,96±1,12	127,03±1,11*	135,61±2,80	119,12±1,95***
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	80,61±1,45	75,21±1,89**	83,15±2,65	70,59±2,07***
Добовий ПАТ, мм рт. ст.	52,04±1,29	51,57±1,35	52,41±2,27	48,48±1,27
Макс. добовий САТ, мм рт. ст.	174,77±4,22	175,50±5,81	178,89±4,97	161,58±3,83**
Макс. добовий ДАТ, мм рт. ст.	115,64±4,35	108,14±4,49	111,00±2,50	103,47±4,56
Мін. добовий САТ, мм рт. ст.	95,50±2,42	90,50±2,39	100,11±3,02	89,16±2,77**
Мін. добовий ДАТ, мм рт. ст.	49,95±1,74	47,00±1,53	52,53±2,67	47,58±2,29
Добова ЧСС, за 1 хв	72,47±2,34	69,24±2,16	72,73±2,71	67,74±1,87
Макс. добова ЧСС, за 1 хв	113,41±7,75	118,09±7,85	108,58±5,83	120,95±10,57
Мін. добова ЧСС, за 1 хв	54,45±1,46	50,95±1,67	55,32±2,05	53,11±1,18
СВ САТ, мм рт. ст.	16,04±1,14	15,48±0,64	17,03±1,11	14,96±0,70
СВ ДАТ, мм рт. ст.	11,38±0,79	10,63±0,75	13,03±1,08	12,37±0,67
СВ ПАТ, мм рт. ст.	10,45±0,86	9,67±0,65	10,59±0,77	9,67±0,49
ДІ САТ, %	11,47±1,39	10,84±1,86	11,16±1,64	10,83±0,83
ДІ ДАТ, %	15,95±2,32	15,59±2,62	14,81±1,40	14,31±1,51
САТ день, мм рт. ст.	133,06±2,23	126,91±2,11**	139,90±2,45	123,35±1,90**
ДАТ день, мм рт. ст.	80,29±1,67	74,74±2,22*	86,55±2,63	74,38±2,13***
ПАТ день, мм рт. ст.	52,82±1,57	52,26±1,55	53,40±2,13	48,97±1,39
Макс. САТ день, мм рт. ст.	175,05±4,42	172,9±6,31	177,74±4,97	161,53±3,85**
Макс. ДАТ день, мм рт. ст.	116,05±4,56	107,29±4,78	110,53±2,50	103,11±4,61

Таблиця 11. Продовження

Мін. САТ день, мм рт. ст.	102,76±2,80	97,05±2,52	107,26±3,39	100,95±5,09
Мін. ДАТ день, мм рт. ст.	56,43±2,24	54,14±1,83	60,53±3,06	57,32±5,19
ЧСС день, за 1 хв	77,64±2,79	72,81±2,67	76,90±3,00	72,28±2,74
Макс. ЧСС день, за 1 хв	114,48±8,02	119,62±8,18	108,53±5,85	117,89±1,28
Мін. ЧСС день, за 1 хв	58,43±1,97	55,24±1,98	60,21±2,96	53,84±2,56
СВ САТ день, мм рт. ст.	15,04±1,17	14,48±0,69	16,03±1,15	14,03±0,94
СВ ДАТ день, мм рт. ст.	10,38±0,76	9,63±0,65	12,03±1,23	11,37±0,64
СВ ПАТ день, мм рт. ст.	9,42±0,89	8,63±0,78	9,53±0,84	8,62±0,79
САТ ніч, мм рт. ст.	123,37±2,70	118,31±2,47*	127,60±3,93	111,51±3,10***
ДАТ ніч, мм рт. ст.	70,86±2,19	65,61±2,05*	77,74±3,30	63,74±2,39***
ПАТ ніч, мм рт. ст.	52,46±1,43	50,80±1,60	49,91±2,60	47,67±1,55
Макс. САТ ніч, мм рт. ст.	142,81±3,49	138,43±3,78	154,53±4,54	132,00±4,08***
Макс. ДАТ ніч, мм рт. ст.	85,10±3,31	85,33±3,43	98,26±3,65	79,58±3,96***
Мін. САТ ніч, мм рт. ст.	98,86±3,37	94,48±2,98	104,21±3,93	93,42±3,66*
Мін. ДАТ ніч, мм рт. ст.	53,29±2,21	49,10±2,34	57,95±3,58	50,95±2,74
ЧСС ніч, за 1 хв	64,00±2,17	60,81±1,73	67,18±2,71	60,93±1,56*
Макс. ЧСС ніч, за 1 хв	77,81±3,64	75,05±2,24	82,84±4,26	75,74±5,81
Мін. ЧСС ніч, за 1 хв	55,00±1,47	52,24±1,42	57,37±1,99	53,68±1,18
СВ САТ ніч, мм рт. ст.	13,03±1,18	12,24±0,89	15,07±3,55	11,44±0,90
СВ ДАТ ніч, мм рт. ст.	11,05±1,21	10,01±0,93	11,61±1,63	10,21±0,68
СВ ПАТ ніч, мм рт. ст.	8,84±0,99	8,41±0,63	9,67±1,37	8,76±0,68

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування у відповідній групі: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

вечірній прийом – на тлі прийому олмесартану. Азилсартан однаково знижував АТ як при прийомі у вечірні години, так і в ранкові.

Оцінюючи зниження середньоденного САТ/ДАТ, ми відзначили, що статистично значуща різниця показників при прийомі у вечірні та ранкові години була тільки в групі телмісартану ((16,55±2,72)/(12,17±2,01) проти (6,15±2,10)/(5,55±2,09) мм рт. ст., $p < 0,05$), тобто ранковий прийом телмісартану краще знижував середньоденний САТ/ДАТ порівняно з вечірнім прийомом. Олмесартан однаково ефективно знижував середньоденний САТ/ДАТ як при прийомі у вечірні, так і в ранкові години ((10,27±2,70)/(8,15±2,13) проти (7,30±2,19)/(5,49±1,93) мм рт. ст.). Азилсартан також однаково ефективно знижував середньоденний САТ/ДАТ як при прийомі у вечірні, так і в ранкові години

((12,62±2,99/9,08±1,87) проти (13,21±1,92/7,66±1,89) мм рт. ст.).

За впливом на середньонічний САТ/ДАТ відзначено більш виражене зниження АТ при прийомі телмісартану в ранкові години порівняно з вечірнім прийомом ((16,08±3,13)/(14,00±3,64) проти (5,06±2,74)/(5,25±2,27) мм рт. ст., $p < 0,05$). Олмесартан краще знижував АТ у нічні години при вечірньому прийомі порівняно з ранковим прийомом ((9,09±2,00)/(6,22±1,98) проти (1,54±2,05)/(0,57±1,78) мм рт. ст., $p < 0,05$). Азилсартан однаково ефективно знижував нічний САТ як при вечірньому прийомі, так і при ранковому прийомі ((14,36±3,28)/(11,27±2,18) мм рт. ст.), однак був більш ефективним при вечірньому прийомі щодо зниження нічного ДАТ ((11,32±2,74)/(5,44±1,56) мм рт. ст., $p < 0,05$). Тобто, різниця між ранковим і вечірнім прийомом

була тільки в групі телмісартану за впливом на середньоденний АТ.

Таким чином, за впливом на зниження середньонічного АТ вечірній прийом олмесартану був ефективнішим порівняно з ранковим прийомом препарату, як щодо зниження САТ, так і щодо зниження ДАТ. Азилсартан статистично значуще краще знижував нічний ДАТ при прийомі у вечірні години порівняно з ранковим прийомом. Телмісартан більш ефективно знижував середньонічний як САТ, так і ДАТ при ранковому прийомі порівняно з вечірнім.

Частота досягнення цільового АТ за показниками ДМАТ на тлі прийому олмесартану, азилсартану та телмісартану становила відповідно 71,80; 71,05 та 75,61 %. Можна сказати, що всі три препарати в нашому дослідженні однаково ефективно знижували середньодобовий АТ.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами результати деякою мірою збігаються з даними інших досліджень. Так, масштабне дослідження, проведене R.C. Hermida та співавторами [9], що передбачало 48-годинне моніторування АТ, оцінювало роль режиму лікування протягом 24 год у 2899 пацієнтів із резистентною АГ, залучених у багатоцентровий проект Nuggia. Проект Nuggia, в якому взяли участь пацієнти на етапі первинної медичної допомоги в північно-західній Іспанії, – це проспективне дослідження прогностичної цінності ДМАТ та впливу стратегії лікування на контроль АТ і ризик серцево-судинних захворювань. Із загальної кількості 2899 пацієнтів із резистентною АГ 1084 приймали всі препарати в ранкові години, 1436 пацієнтів – приймали ліки перед сном, а решта 379 пацієнтів приймали еквівалентні дози вранці і ввечері. Режим хронотерапії перед сном, порівняно з ранковим прийомом, сприяв ліпшому контролю АТ за результатами ДМАТ, краще знижував нічний САТ/ДАТ та сприяв зменшенню кількості пацієнтів з добовим профілем АТ non-dipper (54,4 % проти 80,5 % та 77,3 % відповідно; $p < 0,001$ серед трьох груп лікування) [6]. У нашому дослідженні прийом олмесартану у вечірні години мав переваги над його ранковим прийомом у зниженні середньодобового АТ. Прийом телмісартану більш виражено знижував середньодобовий АТ при прийомі в ранкові години порівняно з вечірнім прийомом, а прийом азилсартану однаково впливав на зниження АТ незалежно від часу прийому препарату.

За впливом на зниження середньонічного АТ у нашому дослідженні вечірній прийом олмесартану був ефективнішим порівняно з ранковим прийомом препарату, як щодо зниження САТ, так щодо

зниження ДАТ. Азилсартан статистично значуще краще знижував нічний ДАТ при прийомі у вечірні години порівняно з ранковим прийомом. Телмісартан ефективніше знижував середньонічний як САТ, так і ДАТ при ранковому прийомі порівняно з вечірнім.

Інше дослідження, проведене за участю 1794 пацієнтів із резистентною АГ, підтвердженою при 48-годинному ДМАТ, продемонструвало кращий контроль АТ при добовому моніторуванні, якщо пацієнти приймали ліки у вечірні години порівняно з ранковим прийомом (31,9 проти 23,1 %; $p < 0,001$) [7]. Крім того, прийом у вечірні години краще знижував нічний САТ/ДАТ (на 9,7/4,4 мм рт. ст., $p < 0,001$), що значно знижує поширеність пацієнтів із добовим профілем АТ non-dipper (40 проти 83 % відповідно; $p < 0,001$).

Резистентна АГ являє собою ілюстрацію клінічної значущості хронотерапевтичної стратегії, яка враховує циркадні зміни фізіології та регуляції АТ. Пацієнти з резистентною АГ мають значно більший ризик розвитку ниркової недостатності і серцево-судинних захворювань та інсульту, ніж пацієнти із контрольованою АГ [7]. Поточні клінічні стратегії для резистентної АГ, які часто не досягають успіху, передбачають або призначення додаткових ліків, або зміну ліків, з метою досягнення поліпшених синергічних ефектів, що зменшують АТ [8]. Одне із перехресних досліджень, виконаних R.C. Hermida та співавторами [9], за участю 700 хворих із резистентною АГ, у яких проводили 48-годинне моніторування АТ, виявило, що частка пацієнтів із контрольованою АГ за даними добового моніторування була вдвічі більшою у групі хворих, які приймали терапію у вечірній час, порівняно з тими, хто приймав її в ранкові години. Крім того, поширеність добового профілю АТ non-dipper значно нижча в пацієнтів, які приймали ліки перед сном, ніж у тих, котрі приймали їх під час пробудження (57 проти 82 %) [9].

Висновки з досліджень із резистентною АГ підтверджувалися даними ДМАТ у рандомізованому дослідженні, в якому вивчали роль часу приймання препаратів без збільшення кількості призначених ліків у 250 пацієнтів із резистентною АГ, які приймали ліки в ранкові години [9]. Учасники були випадково розподілені на одну з двох груп відповідно до зазначеної стратегії лікування: група А – прийом у ранкові години і група В – прийом у вечірні години. 48-годинне моніторування АТ, проведене до та через 12 тиж застосування нових терапевтичних схем, показало, що в групі А не спостерігали ніякої зміни амбулаторного АТ порівняно з початковим показником та відзначали незначне збільшення частоти добового профілю АТ non-dipper – з 79 % на початковій стадії до 86 % наприкінці дослідження ($p = 0,131$), а у групі В спостері-

гали значне зниження 48-годинних САТ/ДАТ ($-9,4/-6,0$ мм рт. ст., $p<0,001$) та частки пацієнтів з добовим профілем АТ non-dipper, при цьому кількість пацієнтів з добовим профілем АТ dipper збільшилася з 16 до 57 % ($p<0,001$) [4–6, 9].

У рандомізованому [7] та нерандомізованому [8] дослідженнях вивчали загальну і серцево-судинну смертність залежно від режиму приймання ліків. Результати дослідження R.C. Hermida та співавторів [7] показали, що вечірній прийом препаратів не зменшував загальну ($p=0,056$) і серцево-судинну ($p=0,059$) смертність. Вечірній прийом зменшував частоту розвитку ІМ ($p=0,005$), стенокардії напруження ($p<0,001$), реваскуляризації ($p=0,004$) та серцевої недостатності ($p<0,001$). Результати дослідження Y. Shen та співавторів були аналогічними. Однак ці пацієнти мали нижчий серцево-судинний ризик, ніж ті, які приймали препарати в ранкові години (0,32; 95 % ДІ 0,16–0,62; $p<0,001$) [16].

Висновки дослідження MAPEC засновані на періодичній систематичній оцінці ДМАТ за 48 год. За 5,6 року спостереження за пацієнтами дослідники довели, що прогресивне зниження нічного САТ та кореляція між відносним зниженням САТ у нічні години до профілю АТ dipper найбільш ефективно досягалися в пацієнтів з нічним підвищенням АТ, що найкраще спостерігалося при лікуванні АГ у вечірні години та найкращим чином знижувало ризик розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту та нових випадків цукрового діабету [3]. Ці результати свідчать про важливість контролю та нормалізації АТ упродовж 24 год, тобто, специфічне зниження АТ у нічні години та збільшення відносного зниження АТ уночі за допомогою вечірнього прийому АГ препаратів, що відбувається відповідно до ключових фізіологічних, нейроендокринних та інших чинників, котрі визначають циркадний ритм АТ як найкращий і найбільш економічно ефективний

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження – Ю.С., О.Р.; збір матеріалу – О.Р., О.Т., С.К., Г.П.; написання тексту, формування висновків, огляд літератури – О.Р.; статистичне опрацювання даних – О.Р., О.Т.; редагування тексту – Ю.С.

Література

1. Bartter F.C., Delea C.S., Baker W. Chronobiology in the diagnosis and treatment of hypertension // *Chronobiologia*.– 1976.– Vol. 3 (3).– P. 199–213. doi.org/10.1007/978-1-4684-2847-6_10.
2. Bowles N.P., Thosar S. S., Herzig M. X. et al. Chronotherapy for Hypertension // *Current. Hypertension. Reports*.– 2018.– Vol. 20.– P. 97. https://doi.org/10.1007/s11906-018-0897-4.
3. Hermida R., Ayala D., Mojón A. et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study // *Chronobiol. Int.*– 2010.– Vol. 27 (8).– P. 1629–1651.
4. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial // *Diabetologia*.– 2016.– Vol. 59.– P. 255–265.
5. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Prognostic marker of type 2 diabetes and therapeutic target for prevention // *Diabetologia*.– 2016.– Vol. 59.– P. 244–254.

6. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2011.– Vol. 22 (12).– P. 2313–2321.
7. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 2010.– Vol. 23.– P. 432–439.
8. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.*– 2011.– Vol. 34 (6).– P. 1270–1276.
9. Hermida R.C., Smolensky M.H., Ayala D.E. et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults // *Chronobiol. Int.*– 2015.– Vol. 32.– P. 1329–1342.
10. Judd E., Calhoun D. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines // *Adv. Chronic. Kidney Dis.*– 2015 – Vol. 22 (2).– P. 116–122. doi:10.1053/j.ackd.2014.12.001.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.*– 2013.– Vol. 3.– P. 100–150.
12. Manfredini R., Fabbian F. A pill at bedtime, and your heart is fine? Bedtime hypertension chronotherapy: an opportune and advantageous inexpensive treatment strategy // *Sleep. Med. Rev.*– 2017.– Vol. 33.– P. 1–3.
13. Orías M., Correa-Rotter R. Chronotherapy in hypertension: a pill at night makes things right? // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2011.– Vol. 22 (12).– P. 2152–2155.
14. Rahman M., Greene T., Phillips R.A. et al. A Trial of two strategies to reduce nocturnal blood pressure in african americans with chronic kidney disease // *Hypertension.*– 2013.– Vol. 61 (1).– P. 82–88. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200477.
15. Ramón C. Hermida, Ayala D.E. et al. Bedtime Blood Pressure Chronotherapy Significantly Improves Hypertension Management // *Heart Failure Clin.* – 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2017.05.010> 1551-7136/17.
16. Shen Y., Lu X. Clinical study of taking medicine at bedtime for CKD patients to reduce cardiovascular events // *Mod. Instrum. Med. Treatment.*– 2014.– Vol. 20.– P. 89–91.
17. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.*– 2000.– Vol. 1 (1).– P. 18–20.
18. Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Bedtime Chronotherapy with Conventional Hypertension Medications to Target Increased Asleep Blood Pressure Results in Markedly Better Chronoprevention of Cardiovascular and Other Risks than Customary On-awakening Therapy // *Heart Failure Clin.* – 2017.– <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2017.05.011>.
19. Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes // *Curr. Pharm Des.*– 2015.– Vol. 21 (6).– P. 773–790. doi.org/10.2174/1381612820666141024150542.
20. Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *Lancet.*– 1997.– Vol. 350 (9080).– P. 757–764. doi.org/10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
21. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 145–153. doi.org/10.1056/nejm200003093421023.
22. Jatoi N.A., Azra Mahmud, Kathleen Bennett et al. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques // *J. Hypertens.* – 2009.– Vol. 27, N 11. – P. 2186–2191. doi.org/10.1097/hjh.0b013e32833057e8.
23. Mitchell G.F. Hwang S.-J., Vasan R.S. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, N 4. – P. 505–511. doi.org/10.1161/circulationaha.109.886655.

Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на изменения артериального давления при суточном мониторинговании в зависимости от утреннего или вечернего приема

О.Л. Рековец, Ю.Н. Сиренко, Е.А. Торбас, С.Н. Кушнир, Г.Ф. Примак

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II олесартана, азилсартана и телмисартана при приеме их в утренние или вечерние часы на показатели артериального давления (АД) при суточном мониторинговании у больных с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование включили 126 пациентов с мягкой и умеренной АГ. Больных разделили на шесть групп: 20 пациентов, принимавших олесартан в дозе 20–40 мг в утренние часы; 20 пациентов, принимавших олесартан в дозе 20–40 мг в вечерние часы; 21 пациент, принимавший азилсартан в дозе 40–80 мг в утренние часы; 20 пациентов, принимавших азилсартан в дозе 40–80 мг в вечерние часы; 22 пациента, принимавших телмисартан в дозе 40–80 мг в утренние часы; 23 пациента, принимавших телмисартан в дозе 40–80 мг в вечерние часы. Пациенты проходили первичное обследование и повторное – через 3 мес терапии.

Результаты и обсуждение. Вечерний прием олесартана по сравнению с утренним приводил к более выраженному снижению суточного систолического АД – соответственно (11,09±2,30) и (4,06±2,25) мм рт. ст. (p<0,01). Изменения суточного диастолического АД были статистически незначимыми, хотя снижение при приеме в вечерние часы было более значительным по сравнению с утренним приемом (соответственно (8,38±2,58) и (3,38±2,31) мм рт. ст.). Изменения суточного АД на фоне приема азилсартана в вечерние или утренние часы были

статистически значимыми, но не отличались между собой (соответственно $(13,06 \pm 2,65)/(9,76 \pm 1,73)$ и $(12,71 \pm 1,62)/(7,00 \pm 1,50)$ мм рт. ст.). Снижение суточного АД на фоне приема телмисартана было статистически значимо более выражено при утреннем приеме по сравнению с вечерним приемом (соответственно $(16,48 \pm 2,86)/(12,56 \pm 2,80)$ и $(4,93 \pm 1,53)/(5,40 \pm 1,89)$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). Таким образом, утренний прием более выражено снижал среднесуточное АД на фоне приема телмисартана, а вечерний прием – на фоне приема олмесартана. Азилсартан одинаково снижал АД как при приеме в вечерние часы, так и в утренние. Частота достижения целевого АД при суточном мониторинговании на фоне приема олмесартана, азилсартана и телмисартана составила соответственно 71,80; 71,0 и 75,61 %.

Выводы. Прием телмисартана более выражено снижал среднесуточное АД при приеме в утренние часы по сравнению с вечерним приемом, олмесартан лучше снижал среднесуточное АД при приеме в вечерние часы, а прием азилсартана одинаково влиял на снижение АД независимо от времени приема препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронотерапия, циркадный ритм, вечерний прием, утренний прием.

Effect of angiotensin II receptor blockers on blood pressure changes at daily monitoring depending on morning or evening reception

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, C.M. Kushnir, G.F. Prymak

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the effect of angiotensin II receptor blockers olmesartan, azilsartan and telmisartan when administered in the morning or evening hours on blood pressure (BP) indices during daily monitoring in patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The study involved 126 patients with mild to moderate hypertension who were selected to compare the effect of angiotensin II receptor blockers – olmesartan, azilsartan and telmisartan – in the morning and evening hours. They were divided into 6 groups: 20 patients taking olmesartan at a dose of 20–40 mg in the morning, 20 patients taking olmesartan at a dose of 20–40 mg in the evening, 21 patients taking azilsartan at a dose of 40–80 mg in the morning, 20 patients taking azilsartan at a dose of 40–80 mg in the evening, 22 patients taking telmisartan at a dose of 40–80 mg in the morning, 23 patients taking telmisartan at a dose of 40–80 mg in the evening. Patients underwent primary examination and repeated one – after 3 months of therapy.

Results and discussion. Evening reception of olmesartan, compared with morning one, led to a more pronounced decrease in diurnal systolic blood pressure (SBT) – $(11,09 \pm 2,30)$ vs $(4,06 \pm 2,25)$ mm Hg ($p < 0,01$). Changes in diurnal diastolic blood pressure (DBP) were statistically insignificant, although its decrease during evening reception was more significant compared to decrease during morning reception ($(8,38 \pm 2,58)$ mm Hg versus $(3,38 \pm 2,31)$ mm Hg). Changes in daily blood pressure against reception of azilsartan in the evening and morning hours were statistically significant, but did not differ from each other ($(13,06 \pm 2,65)/(9,76 \pm 1,73)$ vs. $(12,71 \pm 1,62)/(7,00 \pm 1,50)$ mm Hg). Reduction of diurnal blood pressure at the background of telmisartan administration was statistically significantly more pronounced in the morning than in the evening intake ($(16,48 \pm 2,86)/(12,56 \pm 2,80)$ vs. $(4,93 \pm 1,53)/(5,40 \pm 1,89)$ mm Hg, $p < 0,01$). Thus, morning reception more significantly lowered the average daily blood pressure against the background of taking telmisartan, and the evening reception – against the background of taking olmesartan. Azilsartan equally reduced the blood pressure both at evening and morning admission. The rate of achievement of target BP at daily monitoring against the background of the administration of olmesartan, azilsartan and telmisartan was 71.80; 71.0 and 75.61 %, respectively.

Conclusions. Admission of telmisartan more significantly reduced the average daily blood pressure in morning hours compared to evening hours, olmesartan better lowered the average daily blood pressure when taken in the evening, and the use of azilsartan equally affected the decrease in blood pressure regardless of the time of taking the drug.

Key words: arterial hypertension, chronotherapy, circadian rhythm, evening reception, morning reception.