

# Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни офісного, центрального артеріального тиску та циркадність артеріального тиску 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 – олмесартану, азилсартану та телмісартану – при прийомі їх у ранкові та вечірні години на показники офісного і центрального артеріального тиску (АТ) при добовому моніторингуванні, а також оцінити зміни циркадності АТ.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 126 пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією, яких розподілили на 6 груп. Пацієнти 1-ї групи (n=20) приймали олмесартан у дозі 20–40 мг у ранкові години, 2-ї (n=20) – олмесартан 20–40 мг у вечірні години, 3-ї (n=21) – азилсартан 40–80 мг у ранкові години, 4-ї (n=20) – азилсартан 40–80 мг у вечірні години, 5-ї (n=22) – телмісартан 40–80 мг у ранкові години, 6-ї (n=23) – телмісартан 40–80 мг у вечірні години. Пацієнти проходили первинне та повторне обстеження через 3 міс терапії.

**Результати та обговорення.** Зниження офісного систолічного АТ (САТ) / діастолічного АТ (ДАТ) у групі олмесартану при прийомі у вечірні години становило 20,95/13,50 мм рт. ст. (p<0,05), а при прийомі в ранкові години – 19,40/8,95 мм рт. ст. (p<0,05); у групі азилсартану – відповідно 21,10/11,50 і 20,05/12,23 мм рт. ст. (p<0,05 для обох показників); у групі телмісартану – відповідно 19,54/9,00 і 21,22/12,29 мм рт. ст. (p<0,05 для обох показників). Зниження центрального АТ було однаково ефективним та не залежало від часу прийому препаратів. Зниження центрального САТ на тлі прийому олмесартану становило через 3 міс прийому у вечірні години – 18,34 мм рт. ст., у ранкові години – 15,22 мм рт. ст., на тлі прийому азилсартану – відповідно 15,59 і 19,24 мм рт. ст., на тлі прийому телмісартану – відповідно 12,00 і 18,00 мм рт. ст. Досягнення цільового офісного АТ при прийомі олмесартану спостерігалось у 77,50 % пацієнтів, на тлі прийому азилсартану – у 78,05 % пацієнтів та при прийомі телмісартану – у 78,57 % пацієнтів. Прийом олмесартану, азилсартану та телмісартану статистично значуще не впливав на циркадність АТ.

**Висновки.** Застосування олмесартану, азилсартану та телмісартану однаково ефективно знижувало офісний і центральний АТ при прийомі як у ранкові години, так і у вечірні години та не мав статистично значущого впливу на зміни циркадності АТ.

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

**Х**ронотерапія артеріальної гіпертензії (АГ) – відносно нова практика в Україні. Вона необхідна для запобігання прогресуванню ураження органів-мішеней, таких як кровоносні судини, головний мозок, серце, нирки та сітківка, а також ризику нефатальних і смертельних випадків цереброваскулярних (інсульту) та серцево-судин-

них захворювань. Крім того, вибір часу прийому повинен базуватися не тільки на досягненні високого рівня прихильності до лікування пацієнта, а також на часі вживання ліків з посиланням на встановлення основних циркадних ритмів часу та тому, як впливає препарат на циркадність. Останні дослідження показали, що прийом антигіпертен-

живних препаратів перед сном замість ранкового прийому знижує артеріальний тиск (АТ) у нічний час і зменшує відносний ризик серйозних серцево-судинних захворювань приблизно на 60 % ( $p=0,33$ ) протягом 5 років.

Ідея була запропонована F.C. Bartter понад 35 років тому [2]. Проведено три дослідження з позитивним результатом вечірнього прийому препаратів: НОРЕ (раміприл), Syst-Eur (ніфедипін) та МАРЕС (іспанське дослідження за участю 2000 пацієнтів, що приймали ліки в ранкові або вечірні години протягом 5 років). Слід зазначити, що позитивний результат, згідно з авторами МАРЕС, виявився особливо вираженим у хворих на цукровий діабет, хронічну хворобу нирок, з нічною АГ, але не з обструктивним апное сну [3–5, 16, 25].

Кореляція між АТ та серцево-судинними захворюваннями набагато сильніша для показників нічного систолічного (САТ) та відносного зниження САТ у нічний час, ніж для денного офісного АТ. Ефективність зниження АТ та інші позитивні ефекти впливу шести різних класів антигіпертензивних препаратів та їх комбінацій на щоденний рівень АТ демонструють статистично та клінічно значущі різні ефекти прийому в ранкові чи вечірні години [1, 19, 22, 23, 26, 27].

**Мета роботи** – оцінити вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II – олмесартану, азилсартану та телмісартану – при прийомі їх у ранкові та вечірні години на показники офісного і центрального артеріального тиску при добовому моніторингу, а також оцінити зміни циркадності артеріального тиску.

Подібне дослідження до сьогодні в Україні не проводилося.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 126 пацієнтів (57 чоловіків, 69 жінок віком у середньому  $(51,80 \pm 1,31)$  року) із м'якою та помірною АГ.

Методом конвертів хворих розподілили на три групи залежно від застосування медикаментозної хронотерапії різними блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА). Пацієнти I групи ( $n=40$ ) приймали олмесартан (Кардосал, Берлін Хемі, Німеччина) у дозі 20–40 мг 1 раз на добу; II групи ( $n=41$ ) – азилсартан (Едарбі, Такеда, Японія) у дозі 40–80 мг 1 раз на добу; III групи ( $n=45$ ) – телмісартан у дозі 40–80 мг один раз на добу (Телсартан, виробництва Доктор Редіс, Індія).

У I групі було 20 чоловіків та 20 жінок віком у середньому  $(50,05 \pm 2,46)$  року, у II групі – 21 чоловік та 20 жінок віком у середньому  $(53,27 \pm 2,50)$  року, у III групі – 16 чоловіків та 29 жінок віком у середньому  $(52,02 \pm 1,90)$  року.

Залежно від часу прийому препаратів усіх пацієнтів розділили на шість груп. Пацієнти 1-ї групи ( $n=20$ ) приймали олмесартан у дозі 20–40 мг у ранкові години; 2-ї групи ( $n=20$ ) – олмесартан 20–40 мг у вечірні години; 3-ї групи ( $n=21$ ) – азилсартан 40–80 мг у ранкові години; 4-ї групи ( $n=20$ ) – азилсартан 40–80 мг у вечірні години; 5-ї групи ( $n=22$ ) – телмісартан 40–80 мг у ранкові години; 6-ї групи ( $n=23$ ) – телмісартан 40–80 мг у вечірні години.

Критерії залучення в дослідження: вік пацієнтів 20–80 років, наявність м'якої та помірної АГ (діагноз встановлювали при виявленні офісного САТ  $> 140$  мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ)  $> 90$  мм рт. ст.), за умови відміни протягом 7 днів до залучення пацієнтів у дослідження будь-яких антигіпертензивних препаратів, згода пацієнта на участь у дослідженні та відсутність критеріїв незалучення. Вивчали вплив саме монотерапії, оскільки досліджень прямого порівняльного впливу трьох БРА – азилсартану, телмісартану та олмесартану – на вплив змін АТ при ранковому або вечірньому прийомі раніше не проводили.

Критеріями незалучення в дослідження були: вік менше 20 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  $\cdot$  1,73 м<sup>2</sup>); психічні розлади, залежності.

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 артеріями еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, біохімічне дослідження крові, ехокардіографію, реєстрацію побічних явищ.

САТ і ДАТ вимірювали 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. Вираховували середнє значення з трьох отриманих показників. Частоту скорочень серця (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:

$$IMT = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2.$$

Реєстрацію ЕКГ проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна).

ДМАТ здійснювали за допомогою апаратів BPLab (BPLab GmbH) або АВРМ-04М (Meditech,

Угорщина). Дані обробляли за допомогою програмного забезпечення апарата. Моніторингування виконували в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хв.

При оцінюванні добового ритму АТ нормальним вважається зменшення АТ уночі під час сну на 10–20 % порівняно з денним періодом: нормальне зниження АТ уночі (dipper) – 10–20 %; недостатнє зниження (non-dipper) – 0–10 %; підвищений ступінь нічного зниження (hyper-dipper) – більше 20 %; стійке підвищення АТ уночі (night-peaker) – нічний АТ більший за денний.

Біохімічне дослідження крові виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі А25 (Bio-Systems, Іспанія) в лабораторії 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 [14, 15]. Визначали рівень у сироватці крові калію та натрію, глюкози, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької щільності.

ШППХ та центральний АТ визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія). Центральний АТ визначали за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та форми отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником та проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ) [13]. ШППХ є вищою при більшій жорсткості стінки артерій, більшій їх товщині, менших густині крові та радіусі артерій.

Використання методики аплаційної тонометрії дозволяє оцінити ураження судин та інших органів-мішеней як у осіб із загальної популяції, так і, зокрема, у хворих з АГ.

Ехокардіографію виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) в М- та В-режимі за стандартним протоколом. Ехокардіографічними критеріями гіпертрофії лівого шлуночка були: індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) для чоловіків > 115 г/м<sup>2</sup>, для жінок > 95 г/м<sup>2</sup>.

Термін спостереження – 3 місяці. Загальну вихідну характеристику пацієнтів, залучених у дослідження, представлено в *табл. 1*.

На основі отриманих показників було створено базу даних за допомогою програми IBM SPSS Statistics 21. Статистичне опрацювання результатів здійснювали з використанням програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи

Таблиця 1

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

Показник	M±m
Вік, роки	51,80±1,31 (21–79)
Стать (жінки / чоловіки)	69 (54,8 %) / 57 (45,2 %)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,81±0,39
Порушення толерантності до глюкози	42 (33,3 %)
Ожиріння	
I ступеня	35 (27,8 %)
II ступеня	4 (3,2 %)
III ступеня	5 (4,0 %)
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
Офісна 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
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	100,89±3,76
Калій, ммоль/л	4,58±0,05
Креатинін, мкмоль/л	81,25±1,65
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	76,15±4,66
Сечова кислота, мкмоль/л	345,58±14,51
Глюкоза, ммоль/л	5,43±0,14
ЗХС, ммоль/л	5,57±0,14
ЦСАТ, 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

ЦСАТ – центральний систолічний артеріальний тиск; Aix – індекс аугментації; ED – тривалість викиду; SEVR – субендокардіальний індекс життєздатності.

Таблиця 2

## Загальна характеристика пацієнтів у групах 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
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	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
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	107,06±3,21	103,99±5,58	103,62±11,15
Калій, ммоль/л	4,41±0,07	4,71±0,10	4,62±0,11
Креатинін, мкмоль/л	78,71±3,35	79,59±1,51	85,48±3,41
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	78,43±8,03	101,00±3,00	72,73±5,28
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
ЦСАТ, мм рт. ст.	131,84±2,95	132,64±2,73	132,88±3,17
ШППХе, м/с	10,18±0,53	11,02±0,44	12,04±0,85
ШППХм, м/с	9,95±0,38	9,59±0,37	10,06±0,26

описової статистики з розрахунком таких показників:  $M$  – середня арифметична величина,  $m$  – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини,  $p$  – коефіцієнт значущості. Статистично значущою вважали відмінність  $p < 0,05$ . Результати оцінювали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням  $t$ -критерію Стьюдента для середніх величин, проводили кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз із розрахунком  $r$  – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатфакторний регресійний аналіз, критерій  $\chi^2$ . Статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами при значенні  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

Пацієнти в групах терапії не відрізнялися за початковими клініко-демографічними характеристиками (табл. 2).

Оцінювали динаміку офісного АТ та ЧСС на тлі терапії олмесартаном, азилсартаном та телмісартаном залежно від часу прийому. Через 3 міс терапії

відбулося статистично значуще та ефективне зниження офісного САТ/ДАТ у всіх трьох групах пацієнтів незалежно від часу прийому (табл. 3–5). Так, у групі олмесартану зниження офісного САТ/ДАТ при прийомі у вечірні години становило 20,95/13,50 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), а при прийомі в ранкові години – 19,40/8,95 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ); у групі азилсартану – відповідно 21,10/11,50 і 20,05/12,23 мм рт. ст. ( $p < 0,05$  для обох показників); у групі телмісартану – відповідно 19,54/9,00 і 21,22/12,29 мм рт. ст. ( $p < 0,05$  для обох показників).

При застосуванні олмесартану цільового рівня офісного АТ досягли у 77,50 % пацієнтів, при прийомі азилсартану – у 78,05 %, при прийомі телмісартану – у 78,57 % пацієнтів. Таким чином, можна зробити висновок, що всі три препарати сприяли однаковому досягненню цільового рівня офісного АТ.

Також оцінювали вплив трьох препаратів на рівень центрального АТ та жорсткість артерій залежно від часу прийому. Зниження центрального АТ у пацієнтів, які застосовували олмесартан, азилсартан і телмісартан, було статистично значущим та не відрізнялося між групами. Також зниження центрального АТ було однаковим у групах ранкового та вечірнього прийому препаратів.

Таблиця 3

**Динаміка офісного артеріального тиску та частоти скорочень серця на тлі прийому олмесартану в ранковій та вечірній години**

Показник	Вечірній прийом			Ранковий прийом		
	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс
Офісний САТ, мм рт. ст.	153,00±2,08	136,55±1,55*	132,05±1,84*	151,80±2,85	133,40±2,29*	132,40±2,47*
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	96,60±1,54	85,45±1,42*	83,10±1,20*	94,40±1,36	85,45±1,09*	85,45±1,09*
ЧСС за 1 хв	75,15±2,11	75,85±1,86	75,95±1,87	70,00±1,69	69,10±2,13	69,10±2,13

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4

**Динаміка артеріального тиску та частоти скорочень серця на тлі прийому азилсартану в ранковій та вечірній години**

Показник	Вечірній прийом			Ранковий прийом		
	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс
Офісний САТ, мм рт.ст.	152,65±2,24	137,30±1,47*	131,55±2,12*	152,95±1,97	136,86±1,90*	132,90±1,96*
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	94,50±1,61	87,30±1,23*	83,00±0,95*	95,33±1,27	84,62±1,38*	83,10±1,45*
ЧСС за 1 хв	75,85±1,76	76,05±1,52	73,75±2,50	70,10±2,25	69,71±1,81	70,00±1,61

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5

**Динаміка офісного артеріального тиску та частоти скорочень серця на тлі прийому телмісартану в ранковій та вечірній години**

Показник	Вечірній прийом			Ранковий прийом		
	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс	До лікування	Через 2 міс	Через 3 міс
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,09±3,02	135,18±2,53*	132,55±1,89*	152,82±2,68	134,73±1,75*	131,60±1,25*
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	92,86±1,55	83,86±1,84*	82,73±1,82*	95,14±1,28	85,36±1,60*	82,85±1,21*
ЧСС за 1 хв	71,32±1,72	71,09±1,58	71,73±1,48	72,59±2,11	70,77±1,46	70,65±1,51

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ( $p < 0,05$ ).

Тобто, можна зробити висновок, що центральний АТ знижувався незалежно від часу прийому препаратів.

Так, зниження ЦСАТ на тлі прийому олмесартану становило через 3 міс прийому у вечірній години 18,34 мм рт. ст., у ранковій години – 15,22 мм рт. ст.; на тлі прийому азилсартану – відповідно 15,59 і 19,24 мм рт. ст.; на тлі прийому телмісартану – 12,00 і 18,00 мм рт. ст.

Статистично значущої різниці щодо зниження рівня ЦСАТ у групах ранкового та вечірнього прийому всіх трьох препаратів не було. Статистично значущої динаміки щодо ШППХ як артеріями еластичного типу, так і м'язового типу не відзначено у пацієнтів всіх трьох груп.

Таким чином, зниження рівня ЦСАТ було статистично значущим та не залежало від часу прийому препаратів.

Таблиця 6

**Зміни циркадності артеріального тиску на тлі лікування олмесартаном, азилсартаном та телмісартаном залежно від часу прийому**

Прийом	Група	До лікування	Через 3 міс
<b>Олмесартан</b>			
Вечірній	Dipper	7 (35,0 %)	7 (36,8 %)
	Non-dipper	11 (55,0 %)	11 (57,9 %)
	Night-peaker	2 (10,0 %)	1 (5,3 %)
	Vci	20 (100,0 %)	19 (100,0 %)
Ранковий	Dipper	3 (15,8 %)	3 (16,7 %)
	Non-dipper	16 (84,2 %)	15 (83,3 %)
	Night-peaker	0	0
	Vci	19 (100,0 %)	18 (100,0 %)
<b>Азилсартан</b>			
Вечірній	Dipper	2 (10,5 %)	6 (31,6 %)
	Non-dipper	15 (79,0 %)	13 (68,4 %)
	Night-peaker	2 (10,5 %)	0
	Vci	19 (100,0 %)	19 (100,0 %)
Ранковий	Dipper	5 (25,0 %)	1 (5,3 %)
	Non-dipper	12 (60,0 %)	16 (84,2 %)
	Night-peaker	3 (15,0 %)	2 (10,5 %)
	Vci	20 (100,0 %)	19 (100,0 %)
<b>Телмісартан</b>			
Вечірній	Dipper	7 (33,3 %)	6 (27,3 %)
	Non-dipper	12 (57,2 %)	14 (63,6 %)
	Night-peaker	2 (9,5 %)	2 (9,1 %)
	Vci	21 (100,0 %)	22 (100,0 %)
Ранковий	Dipper	5 (21,7 %)	6 (31,6 %)
	Non-dipper	14 (60,9 %)	9 (47,4 %)
	Night-peaker	4 (17,4 %)	4 (21,1 %)
	Vci	23 (100,0 %)	19 (100,0 %)

У дослідженні проаналізували зміни циркадності АТ на тлі застосування трьох препаратів, серед пацієнтів, у яких можна було повноцінно оцінити показники циркадності АТ за даними добового моніторування. Статистично значущої різниці щодо зміни циркадності АТ при прийомі жодного із пре-

паратів не відзначено. Аналіз змін залежно від часу прийому препарату не виявив статистично значущої різниці між групами (табл. 6).

Отже, прийом олмесартану, азилсартану та телмісартану статистично значуще не впливав на циркадність АТ.

## ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані збігаються з даними М. Rahman та співавторів [20], які порівнювали вплив вечірнього та ранкового прийому препаратів у 147 афро-американських пацієнтів з АГ та хронічною хворобою нирок на контроль АТ через 6 тиж лікування. Пацієнти приймали дилтіазем 60–120 мг, гідралазин 25 мг або раміприл 5 мг. Середній вік хворих становив 65,4 року, 64 % – чоловіки, ШКФ – 44,9 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>). 45 % пацієнтів на початку дослідження мали профіль non-dipper та 29 % – dipper. Кількість антигіпертензивних препаратів на початку дослідження – 4,06±1,43. Більшість пацієнтів – 83,7 % приймали три та більше антигіпертензивних препарати. Середній нічний САТ становив 125,6 мм рт. ст. у ранкові години прийому та 123,9 мм рт. ст. при прийомі у вечірній час. У дослідженні не виявлено різниці щодо нічного, денного та 24-годинного зниження САТ. Автори роблять висновок, що немає переваг вечірнього прийому перед ранковим у зниженні АТ.

R.C. Hermida та співавтори [7, 8] оцінили ефективність монотерапії валсартаном (160 мг 1 раз на добу протягом 12 тиж) при прийомі в ранкові та вечірні години у 90 пацієнтів із АГ. Автори роблять висновок, що вживання ліків у вечірні години приводило до зменшення на 73 % кількості пацієнтів із добовим профілем non-dipper. У нашому дослідженні змін циркадності при застосуванні жодного з препаратів не відзначено.

Особливий інтерес становить той факт, що телмісартан, хоча і має період напіввиведення понад 24 год, виявляє значні відмінності в терапевтичному ефекті [17]. Так, було обстежено загалом 215 пацієнтів із АГ 1–2-го ступеня протягом 12 тижнів, що приймали монотерапію телмісартаном 80 мг на добу в ранкові або вечірні години. Автори роблять висновок, що зниження АТ значно більше протягом останніх 8 год перед прийомом наступної дози препарату при вечірньому прийомі. У нашому дослідженні отримано протилежні результати, оскільки при прийомі телмісартану в ранкові години в пацієнтів більш виражено знижувався АТ при добовому моніторингу, порівняно з вечірнім прийомом.

R.C. Hermida та співавтори [12] в дослідженні, що також передбачало 48-годинне ДМАТ, оцінювали роль режиму лікування протягом 24 год у 2899 пацієнтів із резистентною АГ, залучених у проєкт Nugia. У проєкті Nugia брали участь пацієнти з центрів первинної медичної допомоги в Іспанії. Режим хронотерапії перед сном, порівняно з пробудженням, сприяв більшому контролю АТ при

ДМАТ, краще знижував нічний САТ/ДАТ та сприяв зменшенню кількості пацієнтів non-dipper. У нашому дослідженні не отримано зміни кількості пацієнтів non-dipper, це, можливо, пов'язане з тим, що пацієнти не були із резистентною АГ [6, 9–11].

У дослідженні MAPES схема терапії перед сном, порівняно з ранковим прийомом приводила до суттєвого зниження серцево-судинних подій – серцево-судинної смертності, інфаркту міокарда, ішемічного та геморагічного інсульту [12]. Переваги спостерігалися при прийомі БРА у вечірні години порівняно з їх прийомом у ранкові години та при прийомі антагоністів кальцію, проте в пацієнтів, що приймали БРА у вечірні години порівняно з будь-яким іншим класом препаратів, з або без додаткових препаратів, що знижують АТ, спостерігалася значно нижча частота серцево-судинних подій ( $p < 0,017$ ).

G. Ciprра та співавтори досліджували вплив вечірнього прийому антагоніста кальцію барнідипіну в 41 пацієнта з АГ та синдромом обструктивного апное сну без нічного зниження АТ (non-dipper). Серед осіб із профілем non-dipper 78 % пацієнтів перейшли в статус dipper [18, 24]. Дослідження продемонструвало значне зниження середньонічного САТ/ДАТ. У нашому дослідженні не проводилося визначення нічного апное сну, пацієнти були молодшого віку та з меншою масою тіла і не тільки non-dipper.

Таким чином, у нашому дослідженні вплив БРА олмесартану, азилсартану і телмісартану на рівень офісного та АТ не залежав від часу прийому препаратів у вечірні або ранкові години. Однаково ефективно знижувався АТ, та прийом препаратів не впливав на циркадність артеріального тиску.

## ВИСНОВКИ

1. Зниження офісного систолічного та діастолічного артеріального тиску в групах застосування олмесартану, азилсартану і телмісартану при прийомі у вечірні та ранкові години було однаково ефективним і не залежало від часу прийому.

2. Зниження центрального артеріального тиску в групах застосування олмесартану, азилсартану та телмісартану було однаково ефективним і не залежало від часу прийому препаратів.

3. Досягнення цільового артеріального тиску при офісному вимірюванні при прийомі олмесартану спостерігалася у 77,50 % пацієнтів, при прийомі азилсартану – у 78,05 % пацієнтів та при прийомі телмісартану – у 78,57 % пацієнтів.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проєкт 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. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral clocks // *Neuron*.– 2012.– Vol. 74.– P. 246e60. doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.006.
2. 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: 10.1007/978-1-4684-2847-6\_10.
3. Bowles N.P., Thosar S.S., Herzig M.X. et al. Chronotherapy for Hypertension // *Current Hypertension Reports*.– 2018.– Vol. 20.– P. 97. doi: 10.1007/s11906-018-0897-4.
4. Duguay D., Cermakian N. The crosstalk between physiology and circadian clock proteins // *Chronobiol. Int.*– 2009.– Vol. 26.– P. 1479–1513. doi: 10.3109/07420520903497575.
5. 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. doi: 10.3109/07420528.2010.510230.
6. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R. et al. Bedtime blood pressure chronotherapy significantly improves hypertension management // *Heart Failure Clin.*– 2017. doi: 10.1016/j.hfc.2017.05.010 1551-7136/17.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Jatoi N.A., Mahmud A., Bennett K. 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.
14. 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.
15. 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. www.kidney-international.org.
16. 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. doi: 10.1016/j.smrv.2016.08.006.
17. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M.F. et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients // *Hypertension*.– 2009.– Vol. 54.– P. 716–723. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131466.
18. Mitchell G.F., Hwang Shih-Jen, Vasan R.S. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study // *Circulation*.– 2010.– Vol. 121, N 4.– P. 505–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
19. 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. doi: 10.1681/ASN.2011101012.
20. 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.
21. Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals // *Nature*.– 2002.– Vol. 418.– P. 935e41. DOI: 10.1038/nature00965.
22. 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.
23. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) // *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.*– 2000.– Vol. 1 (1).– P. 18–20. doi: 10.3317/jraas.2000.002.
24. 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.
25. 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. doi: 10.1016/j.hfc.2017.05.011.
26. 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.

27. 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.

### **Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на изменения офисного, центрального артериального давления и циркадность артериального давления 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 – олмесартана, азилсартана и телмисартана – при приеме их в утренние и вечерние часы на показатели офисного и центрального артериального давления (АД) при суточном мониторинговании, а также оценить изменения циркадности АД.

**Материалы и методы.** В исследование включили 126 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, которых разделили на 6 групп. Пациенты 1-й группы (n=20) принимали олмесартан в дозе 20–40 мг в утренние часы, 2-й (n=20) – олмесартан 20–40 мг в вечерние часы, 3-й (n=21) – азилсартан 40–80 мг в утренние часы, 4-й (n=20) – азилсартан 40–80 мг в вечерние часы, 5-й (n=22) – телмисартан 40–80 мг в утренние часы, 6-й (n=23) – телмисартан 40–80 мг в вечерние часы. Пациенты проходили первичное и повторное обследование через 3 мес терапии.

**Результаты и обсуждение.** Снижение офисного систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД) в группе олмесартана при приеме в вечерние часы составило 20,95/13,50 мм рт. ст. ( $p<0,05$ ), а при приеме в утренние часы – 19,40/8,95 мм рт. ст. ( $p<0,05$ ); в группе азилсартана – соответственно 21,10/11,50 и 20,05/12,23 мм рт. ст. ( $p<0,05$  для обоих показателей); в группе телмисартана – соответственно 19,54/9,00 и 21,22/12,29 мм рт. ст. ( $p<0,05$  для обоих показателей). Снижение центрального АД было одинаково эффективным и не зависело от времени приема препаратов. Снижение центрального САД на фоне приема олмесартана составило через 3 мес приема в вечерние часы – 18,34 мм рт. ст., в утренние часы – 15,22 мм рт. ст., на фоне приема азилсартана – соответственно 15,59 и 19,24 мм рт. ст., на фоне приема телмисартана – соответственно 12,00 и 18,00 мм рт. ст. Достижение целевого офисного АД при приеме олмесартана наблюдалось у 77,50 % пациентов, на фоне приема азилсартана – у 78,05 % пациентов и при приеме телмисартана – у 78,57 % пациентов. Прием олмесартана, азилсартана и телмисартана статистически значимо не влиял на циркадность АД.

**Выводы.** Применение олмесартана, азилсартана и телмисартана одинаково эффективно снижало офисное и центральное АД при приеме как в утренние, так и в вечерние часы, и не имело статистически значимого влияния на изменения циркадности АД.

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

### **Impact of angiotensin II receptor blockers on changes in office, central blood pressure and circadian blood pressure in relation to morning or evening reception**

**O.L. Rekovets, Y.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, G.F. Primak**

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 – taken in the morning or evening hours, on office, central blood pressure under daily monitoring and to assess circadian blood pressure.

**Materials and methods.** The study included 126 patients with mild to moderate hypertension that were selected to compare the effect of drug pharmacotherapy with angiotensin II receptor blockers – olmesartan, azilsartan and telmisartan on morning and evening hours. Patients were distributed into 6 groups: 1st group 20 patients taking olmesartan 20–40 mg in the morning, 2nd group – 20 patients taking olmesartan 20–40 mg in the evening hours, 3rd – 21 patients taking azilsartan 40–80 mg in the morning, 4th – 20 patients taking azilsartan 40–80 mg in the evening, 5th – 22 patients taking telmisartan 40–80 mg in the morning, 6th – patients taking telmisartan 40–80 mg in the evening. Patients underwent primary and re-examination followed 3 months of the therapy.

**Results and discussion.** Lowering of office SBP/DBP in the olmesartan intake group in the evening hours was – 20.95/13.50 mm Hg ( $p<0.05$ ), and when taken in the morning hours – 19.40/8.95 mm Hg ( $p<0.05$ ). In the group of

azilsartan therapy, the lowering of office SBP/DBP in the evening hours was 21.10/11.50 mm Hg ( $p<0.05$ ), and taken in the morning hours – 20.05/12.23 mm Hg ( $p<0.05$ ). In the telmisartan intake group, the lowering of office SBP/DBP during in the evening was 19.54/9.00 mm Hg ( $p<0.05$ ), and taken in the morning hours – 21.22/12.29 mm Hg ( $p<0.05$ ). Lowering of central blood pressure was equally effective and did not depend on the time of taking the drugs. Lowering of central SBP with olmesartan intake was 3 months after administration in the evening hours – 18.34 mm Hg, in the morning – 15.22 mm Hg, while taking azilsartan – respectively 15.59 and 19.24 mm Hg, while taking telmisartan – respectively 12.00 and 18.00 mm Hg. Reaching of the target office blood pressure with olmesartan therapy was observed in 77.50 % of patients, with azilsartan in 78.05 % of patients, and with telmisartan in 78.57 % of patients. The intake of olmesartan, azilsartan and telmisartan did not statistically significantly affect the circadian blood pressure.

**Conclusions.** The use of olmesartan, azilsartan and telmisartan equally effectively lowered office and central blood pressure when taken both in the morning and evening hours, and did not have a statistically significant effect on changes in blood circadian pressure.

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