

Возможности хронотерапии при артериальной гипертензии и коморбидных заболеваниях

М.В. Леонова[✉]

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»
✉anti23@mail.ru

Аннотация

Хронотерапия артериальной гипертензии (АГ) заключается в применении антигипертензивных препаратов (АГП) в вечернее время, что особенно рационально при нарушенном суточном ритме артериального давления – АД (non-dipping, reverse dipping). В результате хронотерапии удается не только усилить гипотензивную эффективность и нормализовать ночное снижение АД, но и улучшить сердечно-сосудистый риск. Так, в последних крупных проспективных исследованиях (МАРЕС, n=3344, Hygia Chronotherapy Trial, n=19 084) вечерний прием ≥ 1 препарата сопровождается достоверным дополнительным снижением риска развития всех сердечно-сосудистых исходов на 61% и 45% соответственно. При оценке влияния хронотерапии для разных классов АГП наибольший эффект был отмечен для блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II) и антагонистов кальция. Позитивный эффект хронотерапии показан у пожилых пациентов с АГ, пациентов с резистентной АГ, сопутствующей хронической болезнью почек и сахарным диабетом. По данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов, у пациентов с АГ и хронической болезнью почек вечерний прием АГП способствовал нормализации нарушенного суточного профиля АД и достижению ренопротективного эффекта (уменьшение протеинурии, повышение скорости клубочковой фильтрации), а также снижению относительного риска сердечно-сосудистых исходов почти на 70%. В исследовании МАРЕС у пациентов с АГ и сахарным диабетом вечерний прием АГП также приводил к нормализации суточного профиля АД и значимому снижению риска исходов около 70%. Кроме того, у пациентов без анамнеза диабета при хронотерапии с вечерним приемом АГП на фоне лучшего контроля уровня амбулаторных показателей АД отмечалось снижение в 3 раза частоты новых случаев диабета (относительный риск 0,43). Применение хронотерапии при АГ и коморбидных заболеваниях является дополнительным методом оптимизации фармакотерапии, безопасным для клинической практики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, суточный профиль артериального давления, сердечно-сосудистые исходы, хроническая болезнь почек, сахарный диабет.

Для цитирования: Леонова М.В. Возможности хронотерапии при артериальной гипертензии и коморбидных заболеваниях. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 31–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200022

Review

Opportunities of chronotherapy use in treatment of arterial hypertension and comorbid disorders

Marina V. Leonova[✉]

Interregional Public Organization "Russian Association of Clinical Pharmacologists"
✉anti23@mail.ru

Abstract

Arterial hypertension (AH) chronotherapy includes using antihypertensive medications (AHM) in evenings that is especially rational in patients with disturbed daily rhythm of blood pressure (BP) changes (non-dipping, reverse dipping). Chronotherapy use results in increase of hypotensive therapy effect and normalization of nocturnal BP dipping as well as cardiovascular risk reduction. In large prospective studies (MAPEC, n=3344, Hygia Chronotherapy Trial, n=19 084) intake of ≥ 1 medication in the evening resulted in significant additional decrease of all cardiovascular events by 61% and 45%, respectively. In chronotherapy evaluation for different AHM groups the best effect was seen in renin-angiotensin-aldosterone system antagonists (angiotensin transforming enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers) and calcium antagonists. Chronotherapy advantages were shown in elderly patients, patients with resistant AH, and comorbid chronic renal disease and diabetes mellitus. According to randomized clinical studies results and metaanalyses in patients with AH and chronic renal disease intake of AHM in the evening resulted in normalization of 24-hour BP profile and achievement of renoprotective effect (proteinuria decrease, glomerular filtration rate increase), as well as in decrease of relative risk of cardiovascular outcomes almost by 70%. In MAPEC study in patients with AH and diabetes mellitus evening intake of AHM also resulted in 24-hour BP profile normalization and significant decrease of risks by almost 70%. Apart from that, in patients without history of diabetes after chronotherapy use with evening intake of AHM apart from betel BP level control, three-fold decrease in diabetes mellitus incidence was observed (relative risk 0.43). Chronotherapy use in AH and comorbid disorders is an additional method of pharmacotherapy optimization that is safe for use in clinical practice.

Key words: arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, 24-hour blood pressure profile, cardiovascular outcomes, chronic renal disease, diabetes mellitus.

For citation: Leonova M.V. Opportunities of chronotherapy use in treatment of arterial hypertension and comorbid disorders. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 31–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200022

Хронотерапия является медикаментозным подходом к лечению на основе подбора дозирования лекарственных препаратов в соответствии с суточными ритмами организма в течение дня и ночи, чтобы усилить полезные эффекты и/или свести к минимуму любые побочные эффекты. В то же время существует очень мало лекарств, которые применяются в зависимости от времени суток или суточных ритмов для оптимизации фармакотерапии.

Одним из заболеваний, главный симптом которого – артериальное давление (АД), подверженное суточным колебаниям в соответствии с суточными ритмами, является артериальная гипертензия (АГ).

В настоящее время амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД) широко используется в клинической практике как для диагностики разных форм АГ, так и для оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) [1]. АД

непостоянно в течение дня и ночи. СМАД, проводимое вне офисной обстановки (обычно каждые 15 мин в бодрствующем состоянии и 30 мин во время сна) в течение 24 ч, позволило установить нормальный циркадный ритм АД с характерным подъемом с 6 ч утра и при пробуждении, последующим дневным постепенным снижением и значительным «провалом» на 10–20% в ночной период. Основываясь на 24-часовых профилях АД, людей с АГ можно классифицировать по четырем типам:

- 1) нормальное здоровое снижение среднего ночного АД на 10–20% по сравнению с дневным АД (dipping);
- 2) чрезмерное снижение среднего ночного АД >20% по сравнению с дневным АД (extreme dipping);
- 3) недостаточное снижение среднего ночного АД (менее 10%) по сравнению с дневным АД (non-dipping или reduced dipping);

Таблица 1. Влияние ночного АД на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с АГ (метаанализ G. Salles и соавт., 2016)

Суточный профиль АД	ОР против dipper				
	все сердечно-сосудистые исходы	коронарные исходы	инсульты	сердечно-сосудистая смертность	общая смертность
Non-dipper	1,40*	1,20	1,43*	1,57**	1,33**
Extreme dipper	1,20	1,24	1,43	0,71	0,76
Reduced dipper	1,27**	1,10	1,28	1,28	1,17
Reverse dipper	1,79*	1,57*	1,89*	1,84**	1,73**

* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

4) повышение среднего ночного АД выше, чем дневное АД (reverse dipping) [1].

Доказано, что нарушение нормального суточного ритма АД является фактором риска для гипертонического повреждения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Так, пациенты с чрезмерным ночным снижением АД подвержены риску нефатального ишемического инсульта и немой ишемии миокарда, особенно на фоне атеросклеротического стеноза артерий [2]. Известно также, что неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, включая инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапную смерть, коррелируют с резким утренним подъемом АД. Однако многочисленные исследования с применением СМАД выявили, что отсутствие нормального ночного снижения АД, которое преобладает у 32–46% пациентов с АГ, также связано с увеличением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Недавнее крупнейшее когортное исследование ABC-H (Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension) с метаанализом, объединившее базу данных СМАД 17 312 больных АГ из разных стран мира, показало, что именно ночное АД является основным предиктором сердечно-сосудистых исходов – у пациентов с профилем non-dipper выявлено повышение риска всех сердечно-сосудистых исходов на 40% и сердечно-сосудистой смертности на 57%. Кроме того, в группах пациентов с профилями reduced dipper и reverse dipping также повышен риск на 27 и 29% в сравнении с подгруппой dippers, а с профилем reverse dipping повышен риск и для смертности (табл. 1) [3].

Тесная взаимосвязь между ночным АД и сердечно-сосудистыми исходами привела к гипотезе о том, что нацеливание АГТ на определенное время суток, известное как хронотерапия, может иметь клиническую пользу [4].

Хронотерапия при АГ

В ряде предыдущих многочисленных проспективных клинических исследований (1991–2011 гг.) были показаны значимые различия между утренним и вечерним приемом АГП разных фармакологических классов преимущественно однократного дозирования для повышения эффективности АГТ и влияния на суточный профиль АД [5]. Так, вечерний прием блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) по сравнению с утренним приемом приводит к большему терапевтическому эффекту на ночное АД и дополнительной степени ночного снижения АД, улучшая суточный профиль АД, что подтверждает клиническую значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС (табл. 2). Их влияние на ночное АД представляет класс-эффект, основанный на фармакодинамике и воздействии на активность РААС, которая также характеризуется циркадностью суточного ритма. Наоборот, антагонисты кальция (АК) группы дигидропиридина оказывают более равномерное снижение АД в течение дня и ночи независимо от времени их приема, существенно не влияя на степень ночного снижения АД. Однако вечерний прием АК значительно улучшает переносимость, уменьшая побочные эффекты, главным образом отеки лодыжек. Адреноблокаторы (АБ) не показали существенного влияния на ночной уровень АД,

что также может быть связано с их преимущественной фармакодинамикой на симпатическую активность, наиболее выраженную в течение дня. Так, β -АБ в основном снижают АД во время бодрствования с меньшим влиянием на АД во время сна; они либо оказывают незначительное влияние на циркадный профиль АД, либо изменяют его в сторону non-dipping, что сильно коррелирует с хорошо известным циркадным ритмом симпатического тонуса [6]. Фармакодинамика и эффективность α -АБ доксазозина ГИТС тоже зависит от суточного ритма, причем наибольшее снижение периферического сосудистого сопротивления наблюдается в ранние утренние часы. Поэтому вечерний прием α -АБ доксазозина снижает АД в течение дня и ночи; однако наибольший гипотензивный эффект проявляется рано утром.

Исследование MAPEC (Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Prediction of Cardiovascular Events) – первое крупное проспективное рандомизированное слепое исследование конечных точек для проверки гипотезы о том, что хронотерапия АГ с применением антигипертензивных препаратов (АГП) в вечернее время обеспечивает лучший амбулаторный контроль АД и снижает риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с терапией, применяемой в утреннее время [7, 8]. В исследование были включены 3344 пациента с АГ среднего возраста 52,6 года, которые были рандомизированы для приема всех АГП в утреннее время или к приему ≥ 1 препарата в вечернее время или перед сном. Допустимыми вариантами терапии были: БРА – валсартан (160 мг/сут), телмисартан (80 мг/сут), олмесартан (40 мг/сут); ИАПФ – рамиприл (10 мг/сут), спираприл (6 мг/сут); АК – амлодипин (10 мг/сут), нифедипин в желудочно-кишечной терапевтической системе – ГИТС (30 мг/сут); β -АБ – небиволол (5 мг/сут); петлевой диуретик торасемид (5 мг/сут); препаратом 2-го ряда был гидрохлоротиазид (до 25 мг/сут), препаратом 3-го ряда – α -АБ доксазозин ГИТС (4 мг/сут). Оценка антигипертензивной эффективности проводилась с помощью 48-часового СМАД; длительность медианного периода наблюдения составила 5,6 года. Оценка сердечно-сосудистых исходов включала общую смертность (смерть от всех причин), ИМ, стенокардию, коронарную реваскуляризацию, сердечную недостаточность, острую артериальную окклюзию нижних конечностей, тромботическую окклюзию артерии сетчатки, инсульт и транзиторную ишемическую атаку. Результаты по случаям сердечно-сосудистых исходов выявили достоверные различия по показателям СМАД с пациентами без исходов. Так, отмечались значимо более высокий уровень амбулаторного систолического АД (САД), среднесуточного и средненочного САД и диастолического АД (ДАД), меньшая степень ночного снижения САД и ДАД ($p < 0,001$), а также увеличенная частота non-dipper (72,5% против 46%, $p < 0,001$).

Расчеты относительного риска (ОР) развития сердечно-сосудистых исходов при вечернем приеме АГП в сравнении с утренним приемом для основных показателей СМАД показали наибольшую значимость с ночным уровнем АД, особенно для САД, причем эта связь усиливалась при оценке исходных и конечных значений (табл. 3).

Эти данные подтверждают высокую прогностическую значимость ночного уровня АД в развитии сердечно-сосудистых исходов: повышение ночного уровня САД на 10 мм

Таблица 2. Обзор данных по влиянию АГП разных фармакологических классов на ночное АД [6]

Препараты	Доза, мг/сут	Степень ночного снижения АД	
		утренний прием	вечерний прием
ИАПФ			
Беназеприл	10	=	↑
Эналаприл	5–20	↓	↑
Лизиноприл	20	=	↑
Периндоприл	4	=	↑
Квинаприл	20	↓	↑
Рамиприл	2,5–5	↓	↑
Спираприл	6	↓	↑
Трандолаприл	1	↓	↑
Зофеноприл	30	↓	↑
БРА			
Валсартан	160	=	↑
Ирбесартан	100	↓	↑
Олмесартан	20–40	=	↑
Телмисартан	40–80	=	=↑
АК			
Нифедипин ГИТС	30–60	=	=
Нитрендипин	10–20	=	=↑
Исрадипин	5	=	=↑
Амлодипин	5–10	=	=
β-АБ			
Карведилол	25	=	↑
Небиволол	5–10	=↓	=↓
α-АБ			
Доксазозин ГИТС	4	↓	=
Примечание. ↓ – снижение эффекта, ↑ – усиление эффекта, = – отсутствие влияния.			

рт. ст. увеличивает риск исходов на 36% ($p<0,001$), а его снижение на 5 мм рт. ст. снижает риск исходов на 15% ($p<0,001$). Кроме того, установлено влияние нарушений суточного профиля АД на риск развития сердечно-сосудистых исходов: риск наиболее повышен при фенотипе non-dipper (ОР 1,66, $p<0,001$) и reverse dipper (ОР 2,95, $p<0,001$), что является важным обоснованием хронотерапии с вечерним приемом АГП с целью оптимизации эффективности АГТ [8].

В результате 5,6-летнего периода наблюдения у пациентов с вечерним приемом ≥ 1 препарата и большим снижением средненочного САД отмечалось достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых исходов на 61% (187 против 68 исхода; ОР 0,39, $p<0,001$) в сравнении с группой с утренним приемом АГП [7].

Дальнейшая оценка была направлена на изучение потенциальной роли хронотерапии АГ у пожилых людей. Было проведено перекрестное исследование с участием 6147 пациентов, среди которых 2137 были в возрасте ≥ 60 лет [9]. Пациенты были рандомизированы к приему всех АГП в утреннее время или к вечернему приему ≥ 1 препарата. Анализ показателей СМАД показал, что пожилые больные, имеющие также коморбидные состояния (хроническая болезнь почек – ХБП, метаболический синдром, микроальбуминурия), по сравнению с более молодыми пациентами имеют достоверно более высокий уровень САД, а ДАД значительно ниже ($p<0,001$) в основном в течение ночного периода и в первые часы после пробуждения. Но степень ночного снижения САД и ДАД снижается у пожилых больных и увеличивается распространенность профиля non-dipping

Таблица 3. Прогностическое значение показателей СМАД на риск развития сердечно-сосудистых исходов при вечернем приеме АГП в исследовании МАРЕС (n=3344) [8]

Показатели СМАД	ОР сердечно-сосудистых исходов (вечерний прием против утреннего приема)	
	исходные показатели	показатели в конце исследования
Среднесуточное САД	1,23***	1,33***
Среднедневное САД	1,19***	1,28***
Средненочное САД	1,25***	1,33***
Степень ночного снижения САД	0,96***	0,96***
Среднесуточное ДАД	1,06**	1,16***
Среднедневное ДАД	1,03	1,11***
Средненочное ДАД	1,12***	1,22***
Степень ночного снижения ДАД	0,96***	0,97***
Среднесуточное пульсовое АД	1,15***	1,17***
** $p<0,05$, *** $p<0,001$		

у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми (63,1% против 41,1%; $p<0,001$). Наибольшее различие между возрастными группами наблюдалось по частоте повышения ночного САД (19,9% у пожилых против 4,9% у молодых пациентов; $p<0,001$): степень ночного снижения САД оставалась неизменной до достижения возраста ~ 40 лет, а затем постепенно уменьшалась с увеличением возраста со скоростью 0,28% в год ($p<0,001$). В результате вечернего приема ≥ 1 препарата отмечались достоверно более низкий уровень средненочного САД и ДАД, а также увеличение степени ночного снижения как у молодых, так и пожилых пациентов; причем эффект увеличения степени ночного снижения усиливался с возрастом пациентов. Наибольшие изменения при вечернем приеме АГП были отмечены в степени ночного снижения АД у пожилых больных, при этом значимо уменьшилась доля профиля non-dipping до 43% ($p<0,001$). Частота достижения контроля амбулаторного АД также увеличивалась при вечернем приеме ≥ 1 препарата до 48,5% и всех АГП до 57,4% в сравнении с утренним приемом всех АГП (36%). Таким образом, хронотерапия АГП может быть предпочтительна у пациентов с АГ старше 60 лет, у которых имеется более высокий сердечно-сосудистый риск, связанный с возрастом.

При резистентной гипертонии прием одного или нескольких АГП в вечернее время также связан со значительным снижением ночного АД. В рамках проспективного исследования МАРЕС была отобрана подгруппа из 776 пациентов с резистентной АГ; резистентность АГ оценивалась по показателям СМАД – средненочное САД/ДАД $\geq 135/85$ мм рт. ст. и/или средненочное САД/ДАД $\geq 120/70$ мм рт. ст. Пациенты были рандомизированы для приема всех АГП утренним приемом или ≥ 1 препарата вечерним приемом, АД измеряли с помощью 48-часового СМАД, оценивали риск развития неблагоприятных исходов, длительность наблюдения составила 5,4 года [10]. По данным СМАД в конце исследования в группе вечернего приема ≥ 1 препарата наблюдались более низкие показатели средненочного АД и большая степень ночного снижения САД/ДАД (10,6/15,9 против 3,6/9,1 мм рт. ст.; $p<0,001$). В результате у пациентов с вечерним приемом значительно уменьшилась доля non-dipper в сравнении с группой утреннего приема АГП (39,2% против 74,7%; $p<0,001$). Частота контроля амбулаторного АД превышала 61% против 46% в группе утреннего приема АГП ($p<0,001$). Оценка риска показала, что пациенты, принимавшие ≥ 1 препарата в вечернее время, имели меньшую частоту всех сердечно-сосудистых исходов в сравнении с пациентами, принимавшими все АГП в утреннее время, и ОР составил

0,35 (102 исхода против 41; $p < 0,001$), а риск основных исходов (совокупность смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, инсульта) – ОР 0,35 (32 исхода против 12; $p = 0,002$); рис. 1. Прогрессирующее снижение средненочного САД было наиболее значимым предиктором выживаемости без осложнений: снижение средненочного САД на 5 мм рт. ст. ассоциировалось с 15% уменьшением риска сердечно-сосудистых исходов.

Одним из самых последних крупных когортных проспективных исследований Hygia Chronotherapy Trial ($n = 19\,084$, средний возраст 60,5 года) изучалась эффективность приема ≥ 1 препарата в вечернее время для оптимизации контроля АД и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с утренним приемом [11]. Средняя продолжительность наблюдения пациентов составила 6,3 года; для оценки АД применялось 48-часовое СМАД. Оценивали частоту первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность или инсульт). Результаты подтвердили преимущество вечернего режима приема АГП перед утренним. Так, в группе вечернего приема ≥ 1 препарата было получено достоверное снижение риска развития первичной точки на 45% (ОР 0,55, $p < 0,001$) в сравнении с утренним приемом всех АГП, в том числе снижение риска сердечно-сосудистой смертности на 56% (ОР 0,44), ИМ – на 34% (ОР 0,66), коронарной реваскуляризации на 40% (ОР 0,60), сердечной недостаточности – на 42% (ОР 0,58) и инсульта – на 49% (ОР 0,51); $p < 0,001$ для всех исходов (рис. 2). Эти результаты сопровождались статистическими различиями между группами вечернего и утреннего приема АГП по уровню достигнутого офисного АД – 140/81,4 мм рт. ст. против 143,2/82,3 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего суточного АД – 124,3/72,2 мм рт. ст. против 125,6/73,1 мм рт. ст. ($p < 0,001$), степени ночного снижения ДАД – 15,3% против 13,3% ($p < 0,001$), доли non-dipper – 37,5% против 50,3% ($p < 0,001$), а также меньшим количеством применяемых АГП – 1,71 против 1,8 ($p < 0,001$). Кроме того, отмечалось благоприятное влияние вечернего приема АГП на функцию почек (достоверно более высокий уровень скорости клубочковой фильтрации – СКФ и меньшая концентрация сывороточного креатинина) и липидный профиль (достоверно более высокий уровень липопротеидов высокой плотности и более низкий уровень липопротеидов низкой плотности).

Хронотерапия при АГ и заболеваниях почек

Известно, что повышенное АД – также фактор риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), а эффективный контроль АГ является приоритетом в лечении ХБП и дает возможность замедлить дальнейшую потерю почечной функции.

В исследованиях с применением СМАД у пациентов с ХБП были выявлены нарушения суточного ритма АД в виде недостаточного ночного снижения АД (non-dipping) и повышенного ночного АД (reverse dipping) и показана сильная корреляция между фенотипом отсутствия ночного снижения АД и стадией ХБП, а также с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [12, 13]. Кроме того, функциональная способность почек также характеризуется циркадностью ритма. Так, СКФ была максимальной в дневное время и минимальной в ночные часы; аналогичное суточное изменение показано для фильтрационной фракции, натрийуреза, протеинурии [14], что демонстрирует важность суточных колебаний фармакодинамики и потенциальной чувствительности к лекарственным препаратам.

В рамках исследования МАРЕС с применением СМАД у большой популяции пациентов с АГ в Испании изучали эффект хронотерапии АГП для прогнозирования сердечно-сосудистых исходов в течение длительного периода у коморбидных пациентов, в том числе с ХБП.

Рис. 1. ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с резистентной АГ при хронотерапии АГ в исследовании МАРЕС [10].

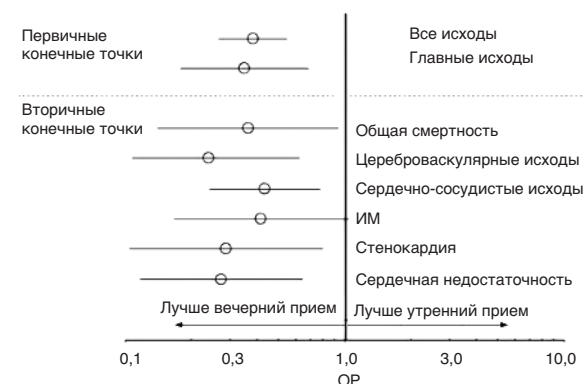
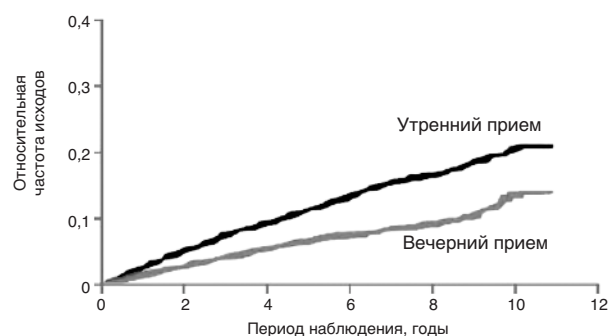


Рис. 2. Кривая Каплана–Майера относительной частоты развития сердечно-сосудистых исходов в группе пациентов с АГ с вечерним и утренним приемом препаратов [11].



В этом исследовании в подгруппе 695 пациентов (средний возраст 59 лет) с АГ и ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², экскреция альбумина с мочой 30 мг/сут) применяли 48-часовое СМАД и оценивали частоту развития неблагоприятных исходов в зависимости от времени приема АГП [15]. В исследовании пациенты применяли ≥ 1 АГП (среднее количество АГП 2,2) и в группе сравнения хотя бы один препарат применялся в вечернее время. Пациенты в группе с вечерним приемом АГП имели значительно более низкий достигнутый уровень средненочного САД и достоверно большую степень ночного снижения САД и ДАД, а также меньшую частоту профиля non-dipper (41% против 71% в контрольной группе, $p < 0,001$). Большая доля пациентов в группе с вечерним приемом АГП показала достижение целевого уровня амбулаторного АД (56,5% против 45,2% в контрольной группе, $p = 0,003$), что было связано с улучшением показателей в ночное время. При этом частота всех сердечно-сосудистых исходов (общая смертность, ИМ, стенокардия, реваскуляризация, сердечная недостаточность, инсульт, окклюзии артерий нижних конечностей, окклюзии артерии сетчатки) в группе с вечерним приемом препаратов была в 3 раза меньше в сравнении с утренним приемом – 19,8 случая против 59,8 случая на 1000 пациентов-лет ($p < 0,001$ между группами), так же как и частота главных исходов (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт) – 5,1 случая против 14,5 случая на 1000 пациентов-лет ($p < 0,001$ между группами), что соответствовало значительному снижению риска на 69% и 72% соответственно (ОР 0,31 и 0,28 соответственно; $p < 0,001$); рис. 3. Кроме того, было рассчитано, что каждое снижение средненочного САД на 5 мм рт. ст. было связано с 14% снижением ОР сердечно-сосудистых исходов ($p < 0,001$). Регрессионный анализ выявил наличие высокой корреляции между амбулаторным ночным уровнем САД и частотой неблагоприятных исходов, но не с показателями офисного АД.

Рис. 3. ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ и ХБП при хронотерапии АГТ в исследовании МАРЕС [15].

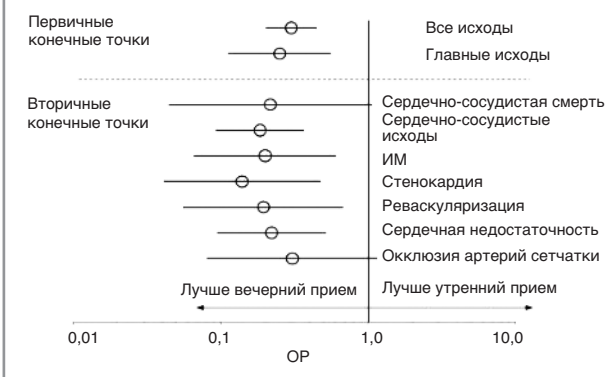
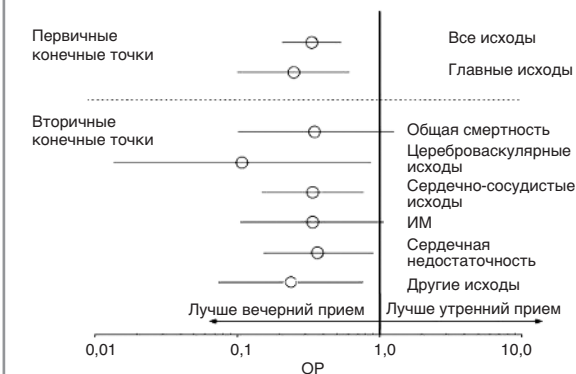


Рис. 4. ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ и СД при хронотерапии АГТ в исследовании МАРЕС [23].



В другом крупном перекрестном исследовании в рамках Hygia Project ($n=12\,765$, Испания) проводили оценку влияния хронотерапии АГТ у 2659 пациентов с АГ и ХБП на циркадный профиль АД и степень контроля АД, оцененных с помощью 48-часового СМАД [16]. В соответствии с дизайном исследования 1446 больных принимали все АГП в утреннее время после пробуждения, 1213 больных принимали ≥ 1 препарата вечерним приемом или перед сном (359 принимали все АГП вечером, 854 принимали полную суточную дозу некоторых АГП утром, а другие препараты – вечером). Вечерний прием ≥ 1 препаратов приводил к достоверно более низким показателям САД и ДАД, чем утренний прием АГП. Степень снижения ночного САД и ДАД была достоверно меньше при утреннем приеме АГП, чем при вечернем приеме ≥ 1 препарата (на 1,9 и 1,3 мм рт. ст. соответственно; $p<0,001$), и наибольшая степень ночного снижения САД и ДАД отмечалась при вечернем приеме всех АГП ($p<0,001$). В результате частота профиля non-dipper была значительно больше при утреннем приеме АГП в сравнении с вечерним приемом некоторых препаратов (68,3% против 54,2%; $p<0,001$) и еще больше в сравнении с вечерним приемом всех АГП (47,9%, $p<0,001$ между группами). Кроме того, в группе с утренним приемом АГП отмечалась более высокая распространенность профиля reverse dipping у пациентов со стадиями ХБП 3–5 в сравнении с группой вечернего приема ≥ 1 препарата или вечерним приемом всех АГП (21,5% против 15% и 10%, $p<0,001$ между группами), что ассоциируется с очень высоким сердечно-сосудистым риском. В группе с вечерним приемом всех АГП достоверно чаще наблюдался контроль амбулаторного АД в ночном периоде ($p<0,001$), что было достигнуто значительно меньшим количеством АГП по сравнению с группой с комбинированным приемом препаратов (1,5 против 3,1, $p<0,001$). Лабораторные исследова-

ния показали, что в группе пациентов с вечерним приемом всех АГП был самый низкий уровень глюкозы натощак, сыровороточного креатинина, мочевой кислоты и достоверно большая СКФ.

Эти данные показывают, что применение АГП в вечернее время в сочетании с надлежащим мониторингом с помощью СМАД для предотвращения вызванной лечением ночной гипотонии может быть предпочтительной терапевтической схемой при АГ в сочетании с ХБП.

В небольшом несравнительном исследовании у 32 пациентов с АГ и ХБП (средний уровень СКФ $46\text{ мл/мин/1,73 м}^2$) изучали влияние хронотерапии АГП на динамику суточного профиля АД и протеинурии [17]. Включались пациенты с недостаточным или отсутствием ночного снижения АД (степень ночного снижения менее 10%), принимавшие в среднем 2,4 АГП, и переводились на прием ≥ 1 препарата в вечернее время; длительность периода наблюдения составила 8 нед. После смены режима приема АГП отмечалось снижение степени ночного снижения АД у 93% и восстановление нормального циркадного ритма у 87,5%. Динамика суточного профиля АД с non-dipper на dipper сопровождалась снижением уровня экскреции белка с мочой с 235 ± 259 до $167\pm 206\text{ мг/сут}$ ($p<0,001$), и наибольший эффект влияния на протеинурию наблюдался при исходно высокой протеинурии ($>300\text{ мг/сут}$). Таким образом, хронотерапевтический подход в назначении режима приема АГП у пациентов с АГ и ХБП способствовал нормализации нарушенного суточного профиля АД и достижению ренопротективного эффекта.

В двух систематических обзорах и метаанализах, проведенных в период между 2013 и 2017 г., проведено обобщение эффектов хронотерапии АГП у пациентов с АГ и ХБП [18, 19].

В метаанализ X. Liu и соавт. было включено 4 рандомизированных (РКИ) и 3 нерандомизированных клинических исследования с участием 1277 пациентов с АГ и ХБП [18]. В всех исследованиях применялись длительно действующие АГП (монотерапия или фиксированная комбинация) с однократным приемом утром или вечером. Анализ показателей суточных значений САД и ДАД при вечернем дозировании АГП выявил достоверное снижение именно ночных значений: ночного САД – на 5,88 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и ночного ДАД – на 2,49 мм рт. ст. ($p=0,003$) в РКИ, на 8,01 мм рт. ст. ($p=0,12$) и на 6,25 мм рт. ст. ($p=0,07$) – в нерандомизированных исследованиях. Только в 2 исследованиях изучалась частота конечных исходов. Результаты РКИ показали, что прием АГП в вечернее время в течение периода наблюдения 5,4 года не оказывал значимого снижения общей смертности ($p=0,056$) или сердечно-сосудистой смертности ($p=0,059$) среди пациентов с АГ и ХБП; но был выявлен значительно более низкий риск для всех сердечно-сосудистых исходов в сравнении с утренним дозированием АГП (ОР 0,31, $p<0,001$), в том числе для ИМ ($p=0,005$), стенокардии ($p<0,001$), коронарной реваскуляризации ($p=0,004$) и сердечной недостаточности ($p<0,001$). Аналогичными были результаты нерандомизированного исследования, показавшего, что вечерний прием АГП при 26-месячном периоде наблюдения достоверно не снижает смертность, но предотвращает сердечно-сосудистые исходы (ОР 0,32, $p<0,001$).

В другой метаанализ C. Wang и соавт. было включено 3 РКИ с участием 3380 пациентов с АГ и ХБП с длительностью наблюдения от 1 до 5 лет [19]. Хронотерапия применения АГП показала более выраженное снижение ночного уровня САД (на -3,79 мм рт. ст., $p=0,03$) и ночного уровня ДАД (на -1,55 мм рт. ст., $p<0,0001$) без существенных различий между временем приема по суточным и дневным показателям АД. При этом более высокая частота достижения контролируемого АД в течение суток (ОР 1,11, $p=0,02$), дневного (ОР 1,14, $p=0,02$) и ночного (ОР 1,14, $p=0,08$) периодов отмечалась в группе хронотерапии, а также снижение риска профиля АД non-dipper достигло 40% (ОР 0,60, $p<0,001$). Во всех исследованиях оце-

нивалась общая и сердечно-сосудистая смертность и было выявлено значимое снижение рисков на 50 и 71% соответственно. Лишь в одном исследовании отмечалось также значимое снижение риска всех исходов на 69%.

Таким образом, объединенные данные о результатах лечения АГ у пациентов с ХБП показали, что хронотерапия была эффективной для снижения ночной гипертензии. Прием АГП в утреннее время у данной категории коморбидных больных не может эффективно снижать ночное АД и не может иметь преимуществ для пациентов с высоким ночным АД. В то же время прием препаратов в вечернее время позволяет лучше контролировать АД в ночное время у пациентов с АГ и ХБП и максимально предотвращать неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые осложнения и смертность, причем без каких-либо дополнительных финансовых затрат.

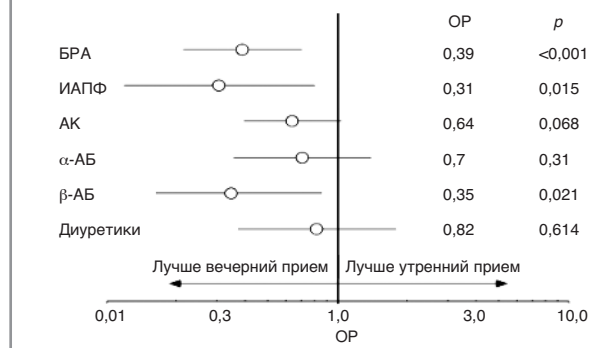
Механизм такого действия может объясняться предотвращением устойчивого механического и окислительного стресса, наиболее распространенных в популяции при ХБП. Заболевание почек связано с постепенным увеличением маркеров окислительного стресса и снижением антиоксидантной защиты даже при ранней ХБП [20]. Окислительный стресс, оказываемый на стенки артерий в результате ночного повышения АД у non-dipper, сопровождается повреждением почечной функции и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Хронотерапевтический подход назначения АГП в соответствии с ночным профилем АД способствует оптимизации эффекта АГТ и ренопротекции и его следует рассматривать предпочтительным для коморбидных пациентов с АГ и ХБП.

Хронотерапия при АГ и сахарном диабете

АГ рассматривается среди факторов риска развития сахарного диабета (СД), кроме того, АГ и СД 2-го типа (СД 2) являются коморбидными заболеваниями [21]. Многие патофизиологические механизмы лежат в основе этой ассоциации, такие как инсулинорезистентность, нарушение синтеза оксида азота, стимулирующее влияние гиперинсулиемии на симпатическую активность и РААС, гипертрофия гладкомышечных клеток, задержка натрия и жидкости, которые имеют схожий патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с СД по данным СМАД отмечается нарушение нормального циркадного ритма АД и чаще всего наблюдается отсутствие ночного снижения АД или ночное повышение АД, а повышение САД в ночное время является предиктором развития и прогрессии микроальбуминурии (ОР 1,58, $p=0,04$) [22].

В исследовании МАРЕС в подгруппе 448 пациентов с АГ и СД 2 (средний возраст 62,5 года) проводилось изучение влияния хронотерапии АГ на развитие неблагоприятных исходов [23]. Пациентам проводились ежегодно 48-часовое СМАД и оценка частоты сердечно-сосудистых исходов в течение 5,4 года наблюдения. Большинство пациентов принимали ≥ 3 АГП в начале исследования, и около 70% были non-dipper. После рандомизации в группе сравнения пациенты принимали хотя бы один АГП в вечернее время. В конце периода наблюдения офисное АД достоверно не различалось в группах с утренним и вечерним приемом АГП. Однако по данным СМАД среди пациентов с вечерним приемом АГП отмечались более низкое средненочное САД и ДАД, более выраженная степень ночного снижения АД и более высокая распространенность достижения целевого уровня амбулаторного АД (62,5% против 50,9%; $p=0,013$), а доля non-dipper сократилась (49,5% против 76,3% до лечения, $p<0,001$). Пациенты с вечерним приемом препаратов имели в 2,7 раза меньшую частоту всех сердечно-сосудистых исходов – 19,8 случая против 54,2 случая на 1000 пациентов-лет ($p<0,001$ между группами), а также меньшую частоту главных исходов (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт) – 5,16 случая против 17,5 случая

Рис. 5. ОР развития новых случаев СД у пациентов с АГ при хронотерапии разными классами АГП в исследовании МАРЕС [24].



на 1000 пациентов-лет ($p<0,001$ между группами). ОР всех сердечно-сосудистых исходов был снижен на 67% и 75% соответственно (ОР 0,33; $p<0,001$ и ОР 0,25; $p=0,003$); рис. 4. При вечернем приеме АГП на каждые 5 мм рт. ст. снижения средненочного САД наблюдалось значимое снижение сердечно-сосудистого риска на 12% ($p<0,001$).

Кроме того, в рамках исследования МАРЕС была выделена подгруппа 2012 пациентов с АГ среднего возраста 52,7 года, не имеющих анамнеза диабета для оценки роли хронотерапии АГ в развитии новых случаев СД [24]. В группе пациентов с вечерним приемом АГП отмечались значительно более низкое средненочное САД и ДАД, большая степень ночного снижения АД и меньшая частота non-dipper (32% против 52%, $p<0,001$). Частота достижения целевого уровня амбулаторного АД также была достоверно большей при вечернем приеме АГП (58,2% против 48,8%, $p<0,001$). За период наблюдения 5,9 года частота новых случаев СД составила 4,8 и 12,1% при вечернем или утреннем приеме АГП соответственно ($p<0,001$ между группами), и ОР при вечернем приеме был снижен на 57% (ОР 0,43, $p<0,001$). Причем риск развития диабета был связан с повышением ночного АД (ОР 1,12, $p<0,001$) и фенотипом non-dipper (ОР 1,45, $p=0,027$). Кроме того, был проведен анализ риска развития диабета для разных классов АГП при хронотерапии. Достоверно сниженный риск развития новых случаев диабета был выявлен для БРА (ОР 0,39), ИАПФ (ОР 0,31) и β-АБ (преимущественно небиволол, ОР 0,35); рис. 5.

Еще в одном крупном перекрестном исследовании в рамках Nuygia Project (Испания) с участием 2429 пациентов с СД 2 (средний возраст 65,9 года) изучали влияние хронотерапии АГ на динамику циркадного профиля АД и степень контроля АД, оцененных с помощью 48-часового СМАД [25]. Среди включенных 1176 пациентов принимали все АГП в утреннее время, 1253 пациента принимали ≥ 1 препарата в вечернее время перед сном (336 принимали все АГП перед сном). Степень ночного снижения САД и ДАД было значительно ослаблена у пациентов, принимающих все АГП утром, в сравнении с пациентами, принимавшими ≥ 1 препарата в вечернее время (САД – на 1,9 мм рт. ст. и ДАД – на 1,5 мм рт. ст., $p<0,001$). В результате распространенность суточного профиля non-dipper была значительно выше при утреннем приеме АГП, чем при вечернем приеме ≥ 1 препарата (68,6% против 55,8%; $p<0,001$ между группами) и вечернем приеме всех АГП (49,7%, $p<0,001$), а частота суточного профиля reverse dipping составила 23,6, 20, 12,2% соответственно ($p<0,001$ между группами). В группе с вечерним приемом всех АГП отмечена значительно более высокая частота контроля амбулаторного АД ($p<0,001$), причем как для ночного АД ($p<0,001$), так и дневного АД ($p<0,001$), что было достигнуто значительно меньшим количеством АГП ($p<0,001$) по сравнению с пациентами, получавшими лечение после пробуждения (1,8 против 3,2, $p<0,001$).

В группе с вечерним приемом АГП отмечались более низкая распространенность маркеров риска сердечно-со-

судистых заболеваний и улучшенный метаболический профиль, чем при утреннем приеме АГП. По данным лабораторных анализов пациенты, принимавшие ≥ 1 препарата в вечернее время, имели значительно более низкий уровень глюкозы, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также более высокую СКФ и низкое соотношение альбумин/креатинин, а в группе пациентов, принимающих все АГП перед сном, были наиболее низкие показатели глюкозы натощак, сывороточного креатинина, мочевой кислоты. Кроме того, при вечернем приеме всех АГП отмечались меньшая распространенность протеинурии (5,5% против 9,5%, $p=0,03$) и частота ХБП (40,1% против 52,6%, $p<0,001$).

Хронотерапевтический подход для применения АГП у пациентов с СД был включен Американской диабетической ассоциацией в стандарты медицинской помощи при диабете и рекомендации для клинической практики, в которых указано на необходимость «введения одного или нескольких АГП перед сном (уровень доказательности А)» при лечении больных АГ с диабетом [26].

Заключение

За последние годы накоплена большая доказательная база по клиническим исследованиям и метаанализам, демонстрирующая преимущества хронотерапевтических подходов в лечении АГ в разных популяциях пациентов и при различных сопутствующих коморбидных заболеваниях. В целом показано улучшение ночных показателей АД и суточных профилей АД при вечернем приеме хотя бы одного АГП независимо от фармакологического класса. При этом ни в одном из исследований не выявлено увеличения риска ночной гипотонии, частоты нежелательных побочных эффектов или некомплаенса пациентов. Основными позитивными результатами хронотерапии АГ являются благоприятное влияние на почечную функцию, липидный профиль, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, ассоциированных с АГ. Эти результаты представляют важную практическую значимость для оптимизации и повышения эффективности антигипертензивного эффекта при лечении пациентов с АГ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32 (7): 1359–66. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221
- Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: anti-hypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26 (2): 177–89. DOI: 10.1081/ceh-120028556
- Salles GF, Rebollo G, Fagard RH et al; ABC-H Investigators. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension* 2016; 67 (4): 693–700. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981
- Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 501–5. DOI: 10.1097/00041552-200409000-00004

- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 280–314. DOI: 10.3109/07420528.2012.709448
- Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE et al. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010; 15 (4): 173–80. DOI: 10.1097/MBP.0b013e32833c7308
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629–51. DOI: 10.3109/07420528.2010.510230
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A. Sleep-time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 68–86. DOI: 10.3109/07420528.2012.702581
- Hermida RC, Ayala DE, Crespo JJ et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 176–91. DOI: 10.3109/07420528.2012.701131
- Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR. Cardiovascular risk of resistant hypertension: dependence on treatment-time regimen of blood pressure-lowering medications. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 340–52. DOI: 10.3109/07420528.2012.701455
- Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019. DOI:10.1093/eurheartj/ehz754 [Epub ahead of print]
- Agarwal R. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2007; 27 (5): 538–43. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.001
- Fedeostante M, Spannella F, Cola G et al. Chronic kidney disease is characterized by "double trouble" higher pulse pressure plus night-time systolic blood pressure and more severe cardiac damage. *PLoS One* 2014; 9 (1): e86155. DOI: 10.1371/journal.pone.0086155
- Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77 (1): 105–11. DOI: 10.1042/cs0770105
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2313–21. DOI: 10.1681/ASN.2011040361
- Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A et al; Hygia Project Investigators. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 159–75. DOI: 10.3109/07420528.2012.701459
- Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (6): 908–17. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.07.020
- Liu X, Liu X, Huang W et al. Evening -versus morning- dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39 (5): 427–40. DOI: 10.1159/000368456
- Wang C, Ye Y, Liu C et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension in blood pressure patterns: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2017; 47 (8): 900–6. DOI: 10.1007/s11255-016-1437-2
- Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2008; 74 (Suppl. 111): S4–S9. DOI: 10.1038/ki.2008.516
- Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380 (9841): 601–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60987-8
- Palmas W, Pickering T, Teresi J et al. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 12–20. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2007.07170.x
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1270–6. DOI: 10.2337/dc11-0297
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016; 59 (2): 255–65. DOI: 10.1007/s00125-015-3749-7
- Moyá A, Crespo JJ, Ayala DE et al; Hygia Project Investigators. Effects of time-of-day of hypertension treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 116–31. DOI: 10.3109/07420528.2012.702587
- Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S14–S80. DOI: 10.2337/dc14-S014

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов России». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. Russian Academy of Natural Sciences, Russian Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020