



ТЮМЕНСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И.

Хронотерапевтическая стратегия
в лечении артериальной гипертензии
на Крайнем Севере

Учебное пособие

Тюмень
2023

УДК 616.12 - 008.331.1
ББК 54.10,30
Ш 98

Рецензенты:

д-р мед. наук, профессор **Д.Г. Губин**
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)
д-р мед. наук **В.В. Тодосийчук**
(Тюменский кардиологический научный центр)

Ш 98 Шуркевич, Н.П. Хронотерапевтическая стратегия в лечении артериальной гипертензии на Крайнем Севере: учебное пособие / Н.П. Шуркевич, А.С. Ветошкин, Л.И. Гапон. – Тюмень, 2023. – 80с. – URL: https://www.infarkta.net/science/study-guides/files/ShurkevichNP_et_al_ISBN978-5-6050898-5-8.pdf

ISBN 978-5-6050898-5-8

Учебное пособие содержит научное обоснование, описание и применение метода персонализированного подхода к хронотерапии артериальной гипертензии на Крайнем Севере.

Учебное пособие предназначено для самостоятельной подготовки к практическим занятиям для врачей-кардиологов, врачей-терапевтов, врачей общей врачебной практики, врачей функциональной диагностики, клинических ординаторов, аспирантов, студентов медицинских вузов. Основные положения данного пособия представлены в рамках дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Артериальная гипертензия у взрослых: диагностика и лечение».

Печатается по решению Ученого совета Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского НИМЦ, протокол №7 от 24.08.2023

УДК 616.12 - 008.331.1
ББК 54.10,30

© Н.П. Шуркевич, А.С. Ветошкин,
Л.И. Гапон, 2023

© Тюменский кардиологический научный
центр, Томский НИМЦ, 2023

ISBN 978-5-6050898-5-8

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Проблема артериальной гипертонии в мире и в Российской Федерации	5
Глава 2. Особенности вахтового метода труда в условиях Крайнего Севера	7
Глава 3. Понятие о биологическом ритме. Регуляция циркадианных (суточных) ритмов у человека	8
Глава 4. Метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в диагностике циркадных колебаний артериального давления	13
Глава 5. Особенности фенотипов артериальной гипертонии в условиях вахты на Крайнем Севере (собственные исследования)	15
Глава 6. Хронобиология артериального давления. Основные характеристики ритма. МЕЗОР гипертензивные хронотипы артериального давления	18
Глава 7. Хронобиологическая оценка СМАД у пациентов с артериальной гипертонией в условиях арктической вахты (собственные исследования)	21
7.1. Клинические примеры хронотипов артериальной гипертонии	21
Глава 8. Приверженность антигипертензивной терапии в условиях вахты	27
Глава 9. Метод хронотерапии и хронотерапевтические исследования	29
Глава 10. Хронотерапия артериальной гипертонии в условиях арктической вахты	32
10.1. Алгоритм хронобиологической коррекции лечения	32
10.2. Этапы алгоритма хронотерапии	32
10.3. Результаты 12-месячной хронотерапии артериальной гипертонии (ИАПФ, БМКК, БАБ)	34
10.4. Титрование доз. ИАПФ (лизиноприл), БМКК (амлодипин), БАБ (бисопролол)	36
10.5. Динамика клинических проявлений и данных инструментальных исследований на фоне хронотерапии (ИАПФ, БМКК и БАБ)	45
Глава 11. Обоснование хронотерапевтической стратегии в лечении АГ как фактора персонализированного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска	50
Глава 12. Задания для оценки знаний	53
12.1. Ситуационные задачи	53
12.2. Контрольные вопросы	66
Заключение	68
Список литературы	69
Список рекомендуемой литературы	78

Список сокращений

АГ	Артериальная гипертония
АГП	Антигипертензивные(ый) препарат(ы)
АГТ	Антигипертензивная терапия
АД	Артериальное давление
БАБ	Бета - адреноблокатор(ы)
БМКК	Блокатор медленных кальциевых каналов
ВДАД	Вариабельность диастолического АД
ВНС	Вегетативная нервная система
ВРС	Вариабельность ритма сердца
ВСАД	Вариабельность систолического АД
ВЧСС	Вариабельность ЧСС
ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДФЛЖ	Диастолическая функция левого желудочка
ИАПФ	Ингибитор(ы) ангиотензин-превращающего фермента
ИВДАД	Индекс времени диастолической гипербарической нагрузки
ИВСАД	Индекс времени систолической гипербарической нагрузки
ИММЛЖ	Индекс массы миокарда левого желудочка
КС	Крайний Север
ЛЖ	Левый желудочек
ЛП	Левое предсердие
ММЛЖ	Масса миокарда левого желудочка
МСЧ	Медико-санитарная часть
ОЛ	Обычное лечение
ПВ (%)	Процентный вклад (%) суточного ритма АД
РААС	Ренин - альдостерон - ангиотензиновая система
САД	Систолическое артериальное давление
САС	Симпато - адреналовая система
СИ	Суточный индекс
СМАД	Суточное мониторирование артериального давления
СП	Суточный профиль
ССЗ	Сердечно - сосудистые заболевания
ССР	Сердечно - сосудистый риск
ССО	Сердечно - сосудистые осложнения
ССС	Сердечно - сосудистая система
СУПДАД	Скорость утреннего подъема ДАД
СУПСАД	Скорость утреннего подъема САД
СХЯ	Супрахиазмальное ядро
ФВ	Фракция выброса
ФР	Фактор(ы) риска
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХТ	Хронотерапия
ХТП	Хронотип суточного ритма АД (САД или ДАД)
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭхоКГ	Эхокардиография

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из главных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений. В суровых климатических условиях Крайнего Севера (КС) с особенностями фотопериодизма и постоянного психофизического стресса АГ характеризуется нарушением суточного ритма и хроноструктуры АД без физиологического снижения АД в ночные часы, что сопровождается более выраженным поражением органов-мишеней. Многочисленные исследования подтверждают роль среднего ночного артериального давления (АД) и степень его снижения как предикторов сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смерти у пациентов с АГ. Метод хронотерапии (ХТ) АГ, основанный на назначении антигипертензивных препаратов (АГП) в вечерние часы показал свою эффективность и безопасность в нормализации клинического АД и суточного профиля, снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также развития сахарного диабета и хронической болезни почек (ХБП). Основной целью данного учебного пособия явилось обоснование целесообразности метода ХТ АГ в условиях КС. Подробно описан алгоритм хронотерапевтической коррекции АД у пациентов с разными хронотипами АГ. Преимуществом примененного в данной работе метода ХТ является индивидуальный расчет времени приема АГП с учетом фенотипа суточного профиля АД, акрофазы суточного ритма АД и фармакокинетики АГП, что характеризует персонализированный подход к лечению АГ на КС.

Глава 1. Проблема артериальной гипертензии в мире и в Российской Федерации

Артериальная гипертензия остается одним из главных фактором риска (ФР) ССО, являясь причиной 7,7-10,4 млн. преждевременных смертей ежегодно [1,2,3]. Известно, что от 1/4 до 1/3 населения планеты, как мужчин, так и женщин, имеют повышенное АД. За последнее десятилетие

распространенность АГ остается высокой с некоторым снижением в экономически развитых странах и увеличением в развивающихся [4].

В Российской Федерации (РФ) в 2019 г. частота АГ для лиц в возрасте 30-79 лет составила 41,2% для женщин и 47,3% для мужчин, осведомленность о заболевании, соответственно, 80,9% и 67%, контроль лечения антигипертензивной терапии - 57% и 42,6%, а контроль АГ 21,4% и 14,1% [5].

Одним из самых распространенных ССЗ в условиях КС и важнейшим модифицируемым ФР является АГ [6]. Особенности течения АГ в условиях КС позволили выделить «северный» вариант в отдельную нозологическую форму с ранним началом заболевания, прогрессирующим течением, поражением органов-мишеней и развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Основной причиной агрессивного течения ССЗ на КС считали хронический северный климатический стресс, названный «синдромом полярного напряжения», основными проявлениями которого являются реакции центральной нервной и эндокринной систем, изменения метаболизма, иммунная недостаточность, психоэмоциональное напряжение и десинхроноз [7].

Арктическая зона Российской Федерации



Рисунок 1. Арктическая зона Российской Федерации

Арктическая зона России охватывает 9 регионов, площадь арктических территорий – 4,8 млн км² (28% территории страны). Здесь проживает 2,6 млн человек, больше половины населения мировой Арктики.

При освоении Арктических территорий РФ широкое распространение получил вахтовый метод труда. Артериальная гипертензия является важной проблемой здоровья среди лиц, работающих вахтовым методом в Арктике. Несмотря на медицинский отбор при трудоустройстве, наличие периодических профилактических осмотров, лечебных программ, работу специально выделенной кардиологической службы, проблема АГ у вахтовиков продолжает оставаться актуальной. Это подтверждается данными отчетов кардиологической службы «Медико-санитарной части» (МСЧ), где постоянно регистрируется прогрессирующий рост АГ в структуре общей заболеваемости. По данным профилактических осмотров МСЧ пос. Ямбург распространенность заболеваний, характеризующихся повышенным АД, год от года увеличивается (2015г. – 415,2; 2017г. – 449,2; в 2018г. – 455,9 случая на 1000 работающих). Так, в 2019 г. на базе МСЧ п. Ямбург были обследованы 180 человек, частота выявления АГ составила 62% у мужчин и у 56% женщин [8]. Артериальная гипертензия в условиях КС сохраняет свою актуальность, медицинскую и социальную значимость в связи с распространенностью и высоким риском ССО.

Глава 2. Особенности вахтового метода труда в условиях Крайнего Севера

Работа в режиме вахты характеризуется напряжением всех регуляторных систем организма [9]. Поэтому очевидные преимущества вахтового метода достигаются за счет «биосоциальной платы», характеризующейся различными сменными режимами, практически без использования выходных дней, монотонностью труда и однообразностью отдыха, что вызывает постоянное психоэмоциональное напряжение. Не последнюю роль в напряжении адаптационных механизмов играет

фотопериодический статус заполярного региона (полярный день, полярная ночь).

Работа в тяжелейших климатических условиях, гиподинамия, изменения характера питания, психологический стресс могут лежать в основе развития патологических процессов и занимать ведущее место в их патогенезе.

Кроме того, в регионах КС создаются условия для нарушения временной организации сердечно-сосудистой деятельности. Вахтовый метод труда в районах КС сам является фактором, влияющим на параметры биоритмов: регулярные трансширотные перемещения, периодические изменения суточного ритма жизнедеятельности, искусственная изоляция от социальных датчиков времени закономерно приводят к рассогласованию строгой иерархии циркадианной системы биоритмов [10].

Известно, комплекс климатических факторов способен оказывать корректирующее или деформирующее влияние на структуру биологических ритмов, а фотопериодический статус заполярного региона может нарушать внутреннюю синхронизацию физиологических процессов, влияя на работу биологических часов организма с перестройкой суточной периодики [11], что может оказывать влияние на циркадные ритмы сердечно-сосудистой системы (ССС), в том числе ритмы АД.

Глава 3. Понятие о биологическом ритме. Регуляция циркадианных (суточных) ритмов у человека

«В жизни человека нет ничего более властного, чем ритм». И.П. Павлов.

Биологический ритм - это периодическое повторение некоторого события в биологической системе через более или менее регулярные промежутки времени. Биологический ритм не просто ответ организма на периодически действующий фактор внешней среды, а внутреннее свойство организма, сохраняющееся в изолированных от внешней среды условиях жизнедеятельности.

Биологические ритмы характеризуются периодом, частотой, фазой и амплитудой колебаний. Амплитуда - размах колебаний между двумя предельными уровнями ритмически изменяющейся величины, то есть степень отклонения исследуемого показателя в обе стороны от среднего значения. Акрофаза - точка времени в периоде, соответствующая максимальному значению исследуемого показателя.

В основе временной организации деятельности систем живого организма лежит циркадианная ритмичность, поскольку естественная смена дня и ночи является неотъемлемой частью регуляции большинства жизненных процессов. Главное отличие циркадианных ритмов - исключительная стабильность периода и постоянство фазы, а также способность усваивать внешний, навязанный ритм. В этом смысле циркадианные ритмы являются по сути биологическими часами.

Внутренние колебательные процессы существуют на всех уровнях организации живой системы - от молекулярного до организменного. Наименьшей системой, способной генерации и поддержанию автоколебательных процессов, оказалась клетка. Ритмы с периодом от нескольких минут до нескольких часов обнаружены для клеточных мембран, их проницаемости для ионов, воды, биологически активных веществ.

Исследования показывают, что организм обладает внутренними биологическими часами, которые встраиваются в процессе эмбриогенеза в результате реализации генетической программы, т.е. биологические ритмы генетически детерминированы. Накапливается все больше подтверждений тому, что генератором биоритма является клетка в целом, которая как самоподдерживающаяся система представляет собой «часы». В последнее время молекулярный механизм биологических часов связывается с околосуточной периодичностью синтеза матричной РНК и белка.

Клетки генерируют определенные ритмы на уровне тканей и клеточных популяций. Синхронизацию же этих ритмов, объединение их в целостную

временную структуру организма, осуществляют общерегуляторные системы - нервная и эндокринная. В настоящее время общепринятой является мультиосцилляторная модель временной организации живых систем. Эта модель представляет собой иерархическое объединение колебательных систем - осцилляторов. Каждый из осцилляторов имеет свой собственный ритм, но вышележащие подчиняют своему ритму нижележащие «этажи».

Таким образом, каждый вышележащий осциллятор является синхронизатором (ритмоводителем) для нижележащих «этажей» (рис. 2).

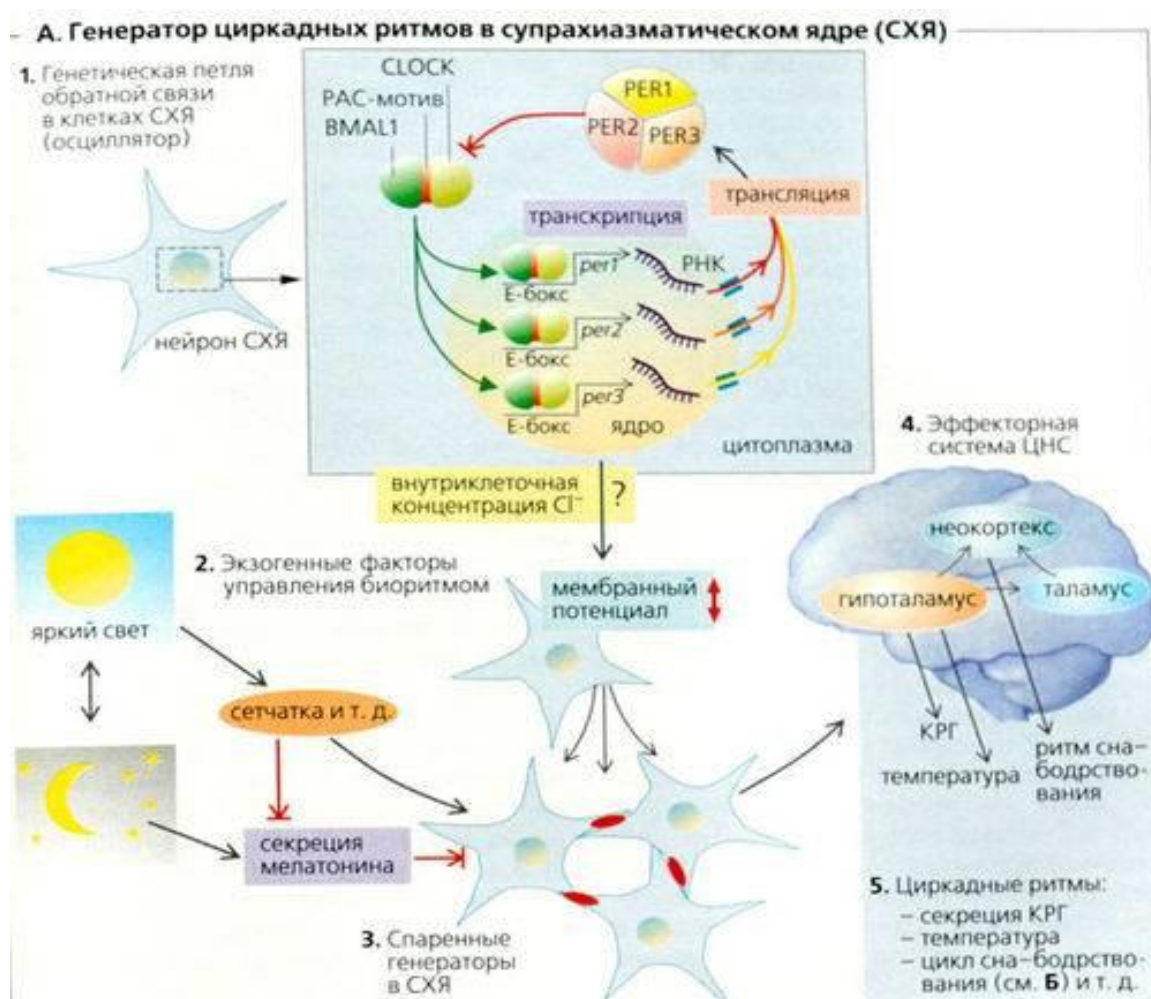


Рисунок 2. Иерархическая система циркадных осцилляторов

Важнейшим физическим датчиком времени, влияющим на ритмы живых организмов, является фотопериодичность. Свет является первичным стимулом, инициирующим подстройку циркадианных биологических часов.

Синхронизация эндогенных циркадианных ритмов со сменой внешнего освещения осуществляется иерархической системой центральных и периферических (вторичных) осцилляторов («часов»).

Трансформированный световой импульс с сетчатки глаз попадает в гипоталамус, точнее, в парные супрахиазматические ядра (СХЯ), состоящие из порядка 20 тысяч специализированных «нейронов-часов», которые поддерживают эндогенный ритм частоты разрядов и сообщая вовлекают остальные функции организма в циркадианную ритмичность. Среди афферентных проекций СХЯ на первом месте по функциональной значимости стоит ретиногипоталамический тракт, передающий к ядрам основной поток зрительной информации. Его повреждение сказывается на динамике циркадианных ритмов (рис.3).

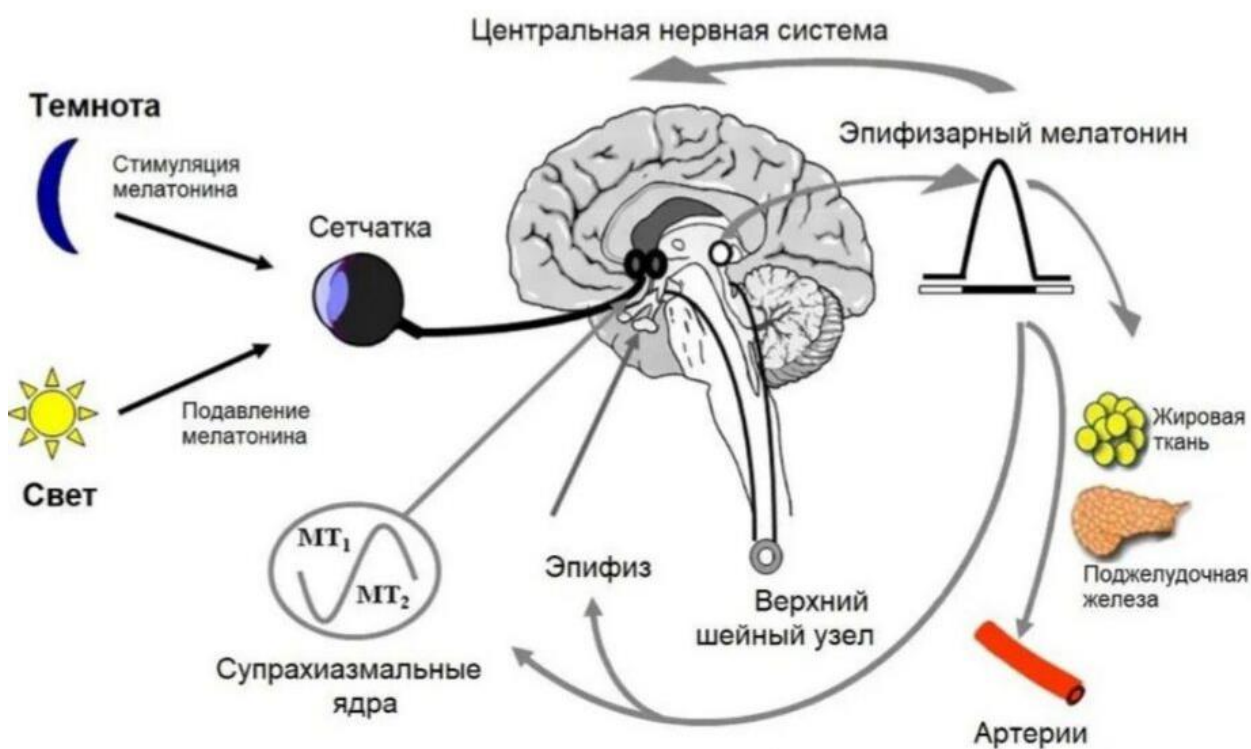


Рисунок 3. Расположение центральных циркадных осцилляторов

При этом основная задача СХЯ сводится не столько к возбуждению строго определенных колебаний, сколько к согласованию (синхронизации) по частоте и фазе субординационных ритмов между собой и с циклом «свет-

темнота». Грубые нарушения этой синхронизирующей роли в случае функциональной слабости или органической несостоятельности аппарата управления служат возможным источником десинхроноза, вследствие перехода вторичных осцилляторных структур на свой собственный, не согласованный с другими режим работы.

Существует следующая в упрощенном виде классификационная последовательность мультиосцилляторной модели биологических ритмов: времязадатель – свет, рецептор – сетчатка глаза, колебатель – СХЯ, осциллятор 1 уровня – эпифиз, осцилляторы 2 уровня – гипофиз, осцилляторы 3 уровня – эндокринная система и нервные окончания, осцилляторы 4 уровня – органы и периферические системы. Таким образом, строится следующая цепь: гипоталамус – эпифиз – гипофиз – вегетативная нервная система (ВНС)- периферические эндокринные железы – ткани и органы, выделяющие действующие гуморальные субстанции – периферические рецепторы – эффекторные органы [12].

Основной регулятор циркадианной ритмики – это гормон мелатонин (индол-N-ацетил-5-метокситриптами́н), предшественником которого является серотонин. Вырабатывается мелатонин тогда, когда сетчатка глаза не воспринимает свет. Любые изменения продукции мелатонина, выходящие за рамки нормальных физиологических колебаний, способны привести к рассогласованию как собственно биологических ритмов организма между собой (внутренний десинхроноз), так и к рассогласованию ритмов организма с ритмами окружающей среды (внешний десинхроноз). Ярким примером подобных десинхронозов является ухудшение самочувствия при сменной работе и перелетах через несколько часовых поясов.

Циркадианная функциональная активность органов и систем считается универсальным диагностическим критерием состояния организма, ее искажение или отсутствие рассматривается как показатель предпатологии и патологии [13]. Циклические процессы являются основой гомеостаза живых

систем. С их помощью осуществляется координация физиологических функций организма с ритмами окружающей среды [14].

Таким образом, внутренняя временная упорядоченность организма оказывается связанной с колебательными процессами окружающего мира, что обеспечивает единство организма и среды, эффективность адаптационного процесса. Искусственное нарушение как внешнего, так и внутреннего компонента этой организации вызывает десинхроноз. А это, в свою очередь, влечет за собой нарушение функций органов и систем и развитие заболеваний. Основные достижения теоретической хронобиологии нашли свое применение в целях сохранения, поддержания и восстановления здоровья человека. Возникло и развивается отдельное направление хронобиологии - хрономедицина. Важнейшим разделом хрономедицины является хронотерапия. Метод хронотерапии сформировался именно на основе знаний о регуляции биологических ритмов человека, а также новых данных, свидетельствующих о временной зависимости и чувствительности организма к внешним воздействиям.

Глава 4. Метод суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) в диагностике циркадных колебаний артериального давления

Диагностика АД и ее лечение на протяжении десятилетий основывались главным образом на однократных измерениях офисного АД в дневное время. Однако круглосуточное амбулаторное мониторингирование артериального давления показывает, что АД претерпевает 24-часовой паттерн: переход от сна к бодрствованию характеризуется быстрым подъемом АД, достигающим 15-25 мм рт.ст., после чего днем АД остается относительно стабильным с наибольшими значениями спустя 2-3 часа после пробуждения и вечером, коротким снижением в середине дня и снижением на 10-20% во время ночного сна (более выраженным для систолического АД) [15,16].

На этот базовый ритм накладываются реакции внешних стимулов, вносящие существенный вклад в суточную вариабельность АД. Важно, что АД

выше в рабочие часы и у работающих в ночную смену циркадные изменения меняются на противоположные. Такой ритм является результатом взаимной работы многих внешних и внутренних факторов. Среди первых - смена дня и ночи, температура, положение тела, физическая и умственная активность, прием пищи. Среди вторых - колебания нейроэндокринных регуляторов (вазоактивные пептиды, ренин, ангиотензин, альдостерон, кортизол, мелатонин, инсулин и др.), центральная регуляция, эффект барорефлекса. При этом ведущую роль играет симпатическая нервная система: ее деактивация - важнейшая детерминанта достаточного снижения ночного АД. [17,18].

Доказано, что у клеток головного мозга, сердца, сосудов и почек имеется собственная циркадная активность, подчиняющаяся специфическим для каждой системы часам, и эта активность также влияет на суточный профиль АД. Циркадные колебания также отмечены для параметров артериальной жесткости, сосудистой резистентности, эндотелиальной функции, агрегации тромбоцитов и вязкости крови [19,20].

Активное использование суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у больных с АГ выявило ряд фенотипов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. Наиболее высокой прогностической ценностью в отношении смертности и сердечно-сосудистых исходов обладают значения ночного АД и степень его снижения по сравнению с дневным ("диппинг"), в то время как величина утреннего подъема АД и вариабельность АД не являются достаточно надежными инструментами оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) [15].

Прогностическая значимость ночного АД подтверждена для мужчин и женщин [21], лиц с и без АГ [22], пожилых с АГ [23], а также для пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек и нарушениями сна, у которых ночная АГ является ведущей причиной скрытой АГ и развития поражения органов-мишеней [24-26].

Нарушение нормального снижения АД в ночное время нон-диппинг (non dipper), обратный диппинг (night peaker) и чрезмерный диппинг (over dipper) - значимые предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смерти (наихудший прогноз отмечен для night peaker), также являющимся ФР поражения органов-мишеней [27].

Глава 5. Особенности фенотипов артериальной гипертензии в условиях вахты на Крайнем Севере (собственные исследования)

Климатогеографические особенности КС создают напряжение в циркадианной системе человека и требуют включения непривычных для пришлого населения адаптационных ресурсов. Фотопериодические факторы, действуя на нейрогуморальную регуляцию циркадианной системы, могут способствовать развитию десинхроноза, нарушают суточную динамику АД [28], поэтому представляло интерес изучение особенностей суточного профиля и хроноструктуры ритмов АД у лиц с АГ, практикующих вахтовый метод труда в условиях Арктики.

Обследованы 517 мужчин в возрасте от 30 до 59 лет, из них в аналитическую группу вошли 373 пациента с АГ 1,2 степенью (ст.) повышения АД, работающих в режиме вахтового труда, группу сравнения составили 144 пациента с АГ 1,2 ст. - жителей умеренной климатической зоны (г. Тюмень). Северная группа пациентов была обследована непосредственно в условиях КС на базе Филиала МСЧ ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ», группа сравнения - в отделении артериальной гипертензии «Тюменского кардиологического научного центра».

Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, который у больных АГ в северной и тюменской группах составил соответственно $46,0 \pm 6,0$ и $45,2 \pm 7,5$ лет ($p=0,445$); длительности заболевания АГ ($7,4 \pm 5,0$ и $7,4 \pm 6,4$) лет ($p=0,733$); офисным САД ($157,5 \pm 13,7$ и $153,9 \pm 5,2$) мм рт.ст ($p=0,3222$); ДАД ($106,7 \pm 8,8$ и $100,3 \pm 7,6$) мм рт.ст. ($p=0,064$). Длительность северного стажа обследованных лиц составила $16,5 \pm 6,8$ лет; средний стаж работы вахтой

составил от 4,7 до 15,7 лет ($11,2 \pm 3,8$ лет). Преимущественным режимом вахтования был «месяц работы - месяц отдыха» - у 94,2 %.

Результаты однократных дневных измерений офисного АД не выявляют клинически важных особенностей, раскрываемых при комплексном круглосуточном амбулаторном мониторинге АД [21].

Многочисленные исследования подтверждают, что взаимосвязь между уровнем АД, риском повреждения органов-мишеней и развитием сердечно-сосудистых заболеваний намного выше для параметров, зависящих от СМАД, чем для офисного АД в дневное время. [22,29,30].

Всем обследованным проведено СМАД по стандартному протоколу с использованием осциллометрического метода, на оборудовании BPLAB фирмы ООО «Петр Телегин», РФ.

По данным СМАД в северной группе пациентов с АГ выявлены значимо более высокие показатели среднесуточного ДАД за счет высоких цифр ночного ДАД. Соответственно, были повышены и индексы суточной и ночной гипертензивной нагрузки, вариабельности дневного и ночного АД, которая была выше нормы за счет дневных часов и достигала верхней границы нормы ночью. Величины среднесуточного ЧСС (ЧСС24), дневных (ЧССд) и ночных (ЧССн) значений у северных пациентов с АГ были значимо выше, чем в группе сравнения, что характеризует гиперсимпатикотонию в условиях КС.

У пациентов с АГ северной группы определялся плоский тип суточного ритма АД: величины суточных индексов (СИ) САД и ДАД, характеризующие ночное снижение АД, были значимо ниже, чем в тюменской группе. У пациентов с АГ северной группы прослеживалась высокая среднесуточная ЧСС и вариабельность САД и ДАД, менее скоростной утренний подъем АД (САД и ДАД) за счет недостаточного снижения АД в ночные часы.

У пациентов с АГ основной группы степень ночного снижения АД отрицательно коррелировала с северным стажем, стажем работы вахтой и

типом вахты, что подтверждает отрицательное влияние северного и вахтового стажа на суточный профиль АД.

В северной группе больных АГ в отличие от группы сравнения в суточном профиле САД значимо преобладали типы “non dipper” (56,7% против 32,6%) и “night peaker” (12,0% против 3,5%), по СПДАД - значимые отличия “non dipper” (44,0% против 16,7%) и “night peaker” (9,9% против 2,8%).

В группе сравнения максимальные значения суточного индекса у пациентов с АГ наблюдались в летне - осенний периоды, в северной группе - в весенне - летний период (полярный день) с выраженным значимым уменьшением осенью и зимой (полярная ночь), что может подтверждать влияние фотопериодического статуса полярного региона на суточный профиль АД у пациентов с АГ в условиях вахты с более выраженными изменениями в период полярной ночи (рис.4).

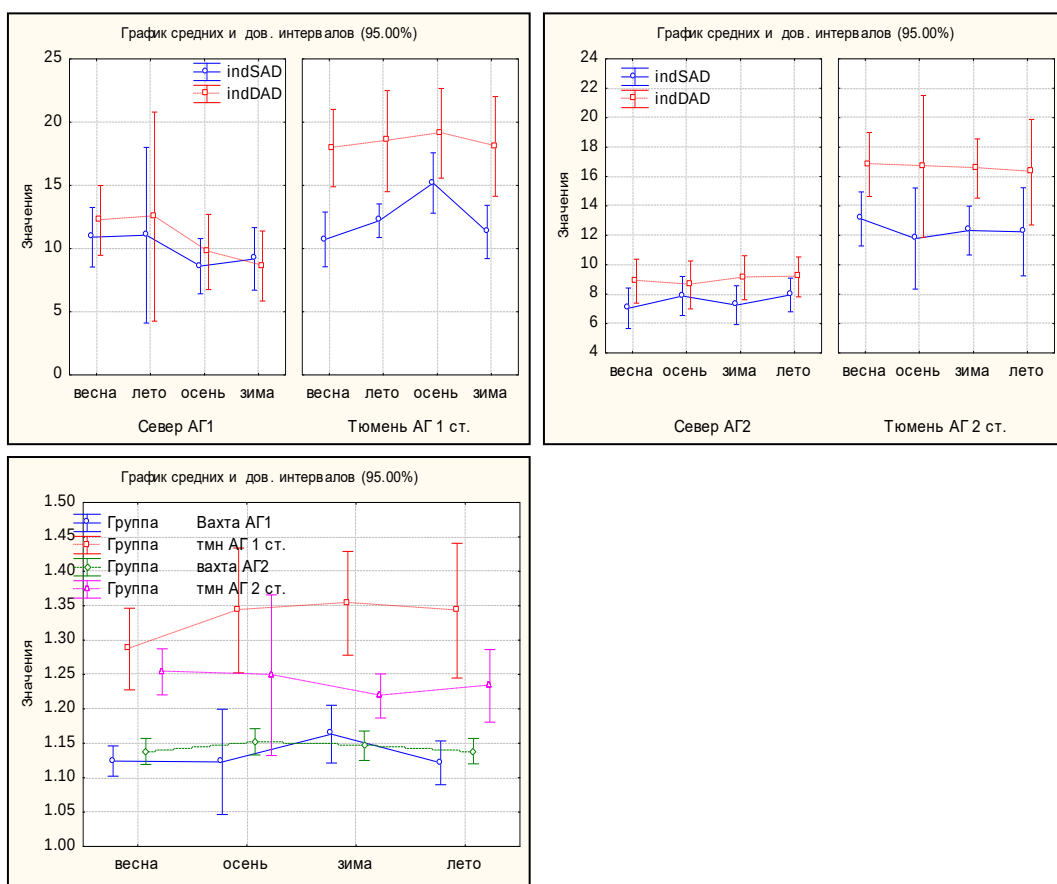


Рисунок 4. Сезонные изменения суточных индексов САД и ДАД у пациентов с АГ северной и тюменской групп

Таким образом, суточный профиль АД у больных АГ северной группы характеризовался низкими значениями суточных индексов, отсутствием физиологического ночного снижения АД, преимущественно ночной гипертензивной нагрузкой, что объясняет высокую частоту суточных профилей АД «non dipper» и «night peaker», которые регистрировались у 68,7% пациентов и обосновывает назначение АГП на ночь, т.е. применение метода хронотерапии у пациентов с АГ в условиях арктической вахты.

Глава 6. Хронобиология артериального давления.

Основные характеристики ритма. МЕЗОР гипертензивные хронотипы артериального давления

Циркадианная система должна рассматриваться как целостный "динамический портрет" изучаемой физиологической функции. Для описания последнего F. Halberg предложил термин "хроном" [31], обозначающий комплексную временную организацию изучаемого показателя живой системы, независимо от ее уровня организации. Концепция хронома подразумевает, что временная организация биологических систем закономерно организована во времени и генетически детерминирована, но находится под модифицирующим влиянием внешней среды. Хроном состоит из трех взаимосвязанных компонентов: ритмов разных частот, модулирующих друг друга; трендов - линейных изменений функции, обусловленных возрастными изменениями, заболеваниями, лечением, выздоровлением и т.д., а также области шумов - хаотических изменений, недоступных описанию каких-либо закономерностей современными математическими методами.

Изучение хронома человека позволяет увидеть болезнь (идентифицировать предболезнь) задолго до ее активного проявления и предупредить ее [31].

Развитию хронобиологических нарушений у больных АГ может способствовать патогенетическое объединение клинико-метаболических и функциональных изменений, которые по принципу обратной связи отягощают

и способствуют прогрессированию АГ. Это становится возможным благодаря интеграции молекулярно-клеточных механизмов регуляции циркадных ритмов и метаболизма белков Cry, Per, Clock, Bmal1. Например, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сопровождается нарушением экспрессии белков Cry и Per, регулирующих циркадный ритм [32]. Также отмечено, что система Clock/Bmal1 включена в регуляцию липидного обмена.

Параметры простого ритма представлены на рисунке 5.

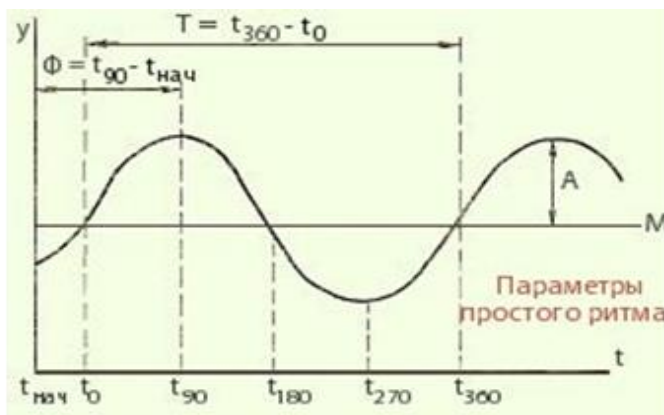


Рисунок 5. Параметры простого ритма. (из Хронобиология и хрономедицина/ Под ред. Ф.И. Комарова. – М., Медицина.1989. 400 с.)

Основные характеристики ритма:

1. Период ритма» - время колебательного цикла волнообразно изменяющегося процесса.
2. «Акрофаза» -точка времени максимального значения показателя в периоде.
3. «Батифаза» - точка времени минимального значения показателя в периоде.
4. «МЕЗОР» «Midline Estimating Statistic of Rhythm», в переводе - статистическая срединная ритма, позволяющая игнорировать случайные отклонения.
5. «Амплитуда» -максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от МЕЗОРа.

6. «Фаза ритма» - характеризует состояние колебательного процесса в момент времени, когда регистрируется конкретная величина сигнала.

Помимо «стандартных» характеристик, СМАД дает возможность проведения хронобиологического анализа, который обеспечивает более надежную диагностику АГ и ее составляющих хрономов [33].

В работе использована адаптированная для решения этой задачи программа, созданная Halberg E., et al. 1984 [34].

Оценка хронотипов суточных ритмов АД проведена согласно классификации P. Cugini et al (1993) [35].

Алгоритм настоящего исследования включал в себя: косинор анализ методом наименьших квадратов, линейно по частоте от 1 цикла в 24 часа (ожидаемый циркадианный ритм) и далее ряд основных последовательных гармоник ультрадианной области спектра хронома до ритма с частотой 1 цикл в 12 часов. Фиксированные компоненты вышеуказанного спектра были проанализированы по величине амплитуд фиксированных ультрадианных гармоник с периодами (Т), равными: Т = 24,0 часа; Т = 12,0 часа; Т = 8,0 часа; Т = 6,0 часа; Т = 4,8 часа; Т = 4,0 часа; Т = 3,4 часа; а ведущие гармоники циркадианная (Т = 24 часа) и циркасемидианная (Т = 12 часов) - по величине процентного вклада.

МЕЗОР гипертензивные хронотипы АД:

1. Хронотип «МЕЗОР АГ» (соответствует СП «dipper»): значения МЕЗОРа увеличены, амплитуда и фаза ритма укладываются в границах коридора косинороздзма
2. Хронотип «амплитудная АГ» (соответствует СП «dipper»): значения МЕЗОРа частично увеличены, частично в норме, фаза ритма укладывается в границах коридора косинороздзма, но имеет место выраженное увеличение амплитуды.
3. Хронотип «апериодическая АГ»: (соответствует СП non dipper» и «night reaker»): начения МЕЗОРа увеличены, фаза ритма не определяется, амплитуда

или очень низкая или не определяется.

4. Хронотип «фазовая АГ» (соответствует СП non dipper»): значения МЕЗОРа частично увеличены и частично в норме, амплитуда ритма в пределах нормы, но фаза ритма инвертирована по отношению к нормальной кривой.

Глава 7. Хронобиологическая оценка СМАД у пациентов с артериальной гипертонией в условиях арктической вахты (собственные исследования)

С целью изучения комплексной временной организации циркадного ритма АД, изучения особенностей хроноструктуры суточных ритмов АД, подтверждения признаков десинхроноза ритмов (на примере ритмов АД и ЧСС) у пациентов с АГ в условиях арктической вахты проведена хронобиологическая оценка СМАД.

Хронотип (ХТП) «МЕЗОР АГ» в северной группе определялся у 42,5% пациентов. ХТП «Апериодическая АГ» занимал второе место по частоте (соответственно для САД и ДАД, 26,5% и 27,9%), значимо чаще определяясь в условиях вахты. Также значимо чаще у пациентов с АГ в условиях северной вахты диагностировались различные фазовые нарушения, как на фоне полностью увеличенного МЕЗОРА (ХТП «МЕЗОР – фазовая АГ»), так и на фоне его частичного подъема в течение суток (ХТП «Фазовая АГ»). Хронотипу «МЕЗОР АГ» практически в половине случаев соответствовали суточному профилю (СП) АД «dipper» и «non dipper». «Апериодическая АГ» почти в 70% случаев совпадала с СП АД «non dipper» и в 15% - с «night peaker». Фазовые нарушения ритма практически в одинаковых пропорциях сопровождали такие СПАД как «night peaker» и «non dipper». «Амплитудной АГ» в 65% случаев соответствовал СП АД «dipper» и 37% - «over dipper».

7.1. Клинические примеры хронотипов артериальной гипертонии

Клинический пример ХТП «МЕЗОР АГ»

Пациент К., 49 лет. Как видно из данных сфигмохрона (рис. 6 А), признаков десинхроноза между ритмами ЧСС САД и ДАД не обнаружено. Ритмы были абсолютно синхронны между собой по параметрам акрофаз,

амплитуд и находились в пределах нормативного коридора хронодезма. Увеличение значений МЕЗОРов САД и ДАД позволило установить у пациента наличие ХТП «МЕЗОР АГ». Клинически измеренное АД у пациента (158/96 мм рт.ст.) совпадало с МЕЗОРами 24-часовых ритмов САД и ДАД и средними значениями АД, соответственно, днем - САД/ДАД - 155±9/111±11 мм рт.ст.,

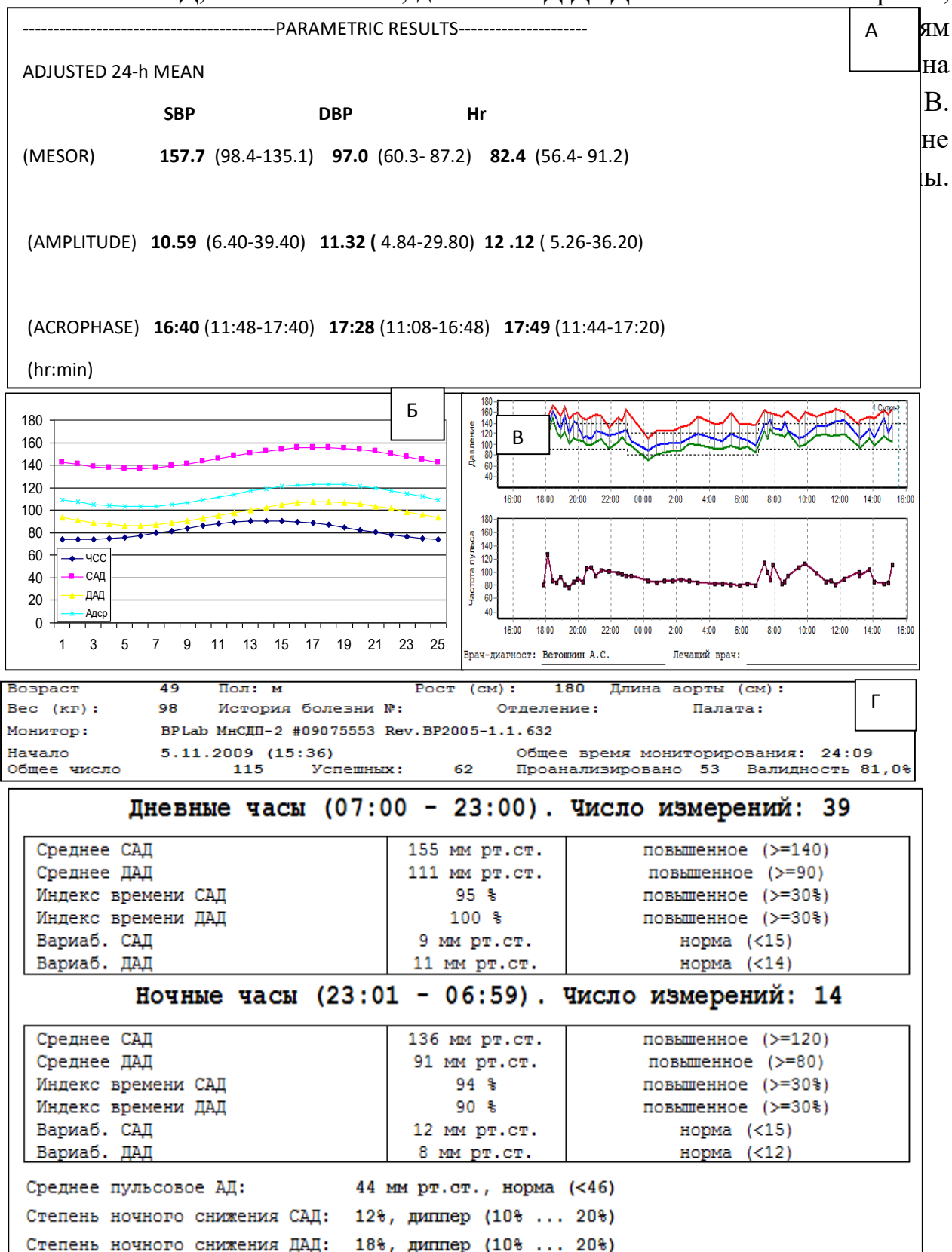


Рисунок 6. Данные сфигмохрона (А). В скобках указаны значения нормативного коридора, индивидуально рассчитанные для этого пациента.

Клинический пример ХТП «Апериодическая АГ»

Пациент В, 52 лет. Значения МЕЗОРов САД и ДАД определялись выше нормы. Офисные значения АД также были увеличены: $149,1 \pm 12,7 / 96 \pm 7,9$ мм рт.ст. и практически совпадали с МЕЗОР-ами 24-часовых ритмов САД, ДАД и ЧСС. Средние значения АД по данным СМАД составили: САД/ДАД днем - $137,6 \pm 12,9 / 98,9 \pm 12,2$ мм рт.ст., ночью - $137,6 \pm 10,6 / 95,3 \pm 8,3$ мм рт.ст. Суточные индексы (СИСАД/СИДАД) определялись в диапазоне «non dipper»: 4,8/1,5%. Циркадный индекс ЧСС (ЦИ ЧСС) был снижен до 1,02.

По данным сфигмохрона (рис.7 В), у пациента были выявлены низкие (ниже нормативного коридора) значения амплитуд ритмов САД и ДАД, в результате чего акрофазы суточных ритмов не были определены. Периоды ведущих ритмов, соответственно САД и ДАД, составили 4 и 4,8 часов (высокочастотный спектр). У пациента был определен ХТП «апериодическая АГ» на основании наличия увеличенного МЕЗОРа, низких амплитуд, отсутствия акрофаз суточных ритмов САД и ДАД, доминирующих 4,0 - 4,8 часовых периодик, а также высокой среднесуточной вариабельности САД и ДАД (до 14 -16 мм рт.ст.) по данным СМАД.

Пациенты с «фазовой АГ» за счет преимущественного ночного повышения АД имели низкие дневные значения САД, ДАД и дневные ИВСАДд, ИВДАДд. За счет смещения акрофаз на ночные часы, суточные индексы принимали отрицательные значения, достигнув всего до 1,2 – 4%.

В отличие от апериодической АГ, значения ЦИ суточных колебаний ЧСС не различались и были в пределах нормы, т.е. циркадианные ритмы ЧСС были практически не изменены, но находились в противофазе суточной ритмике АД, что говорит об асинхронности колебаний ЧСС и АД и является признаком внутреннего десинхроноза.

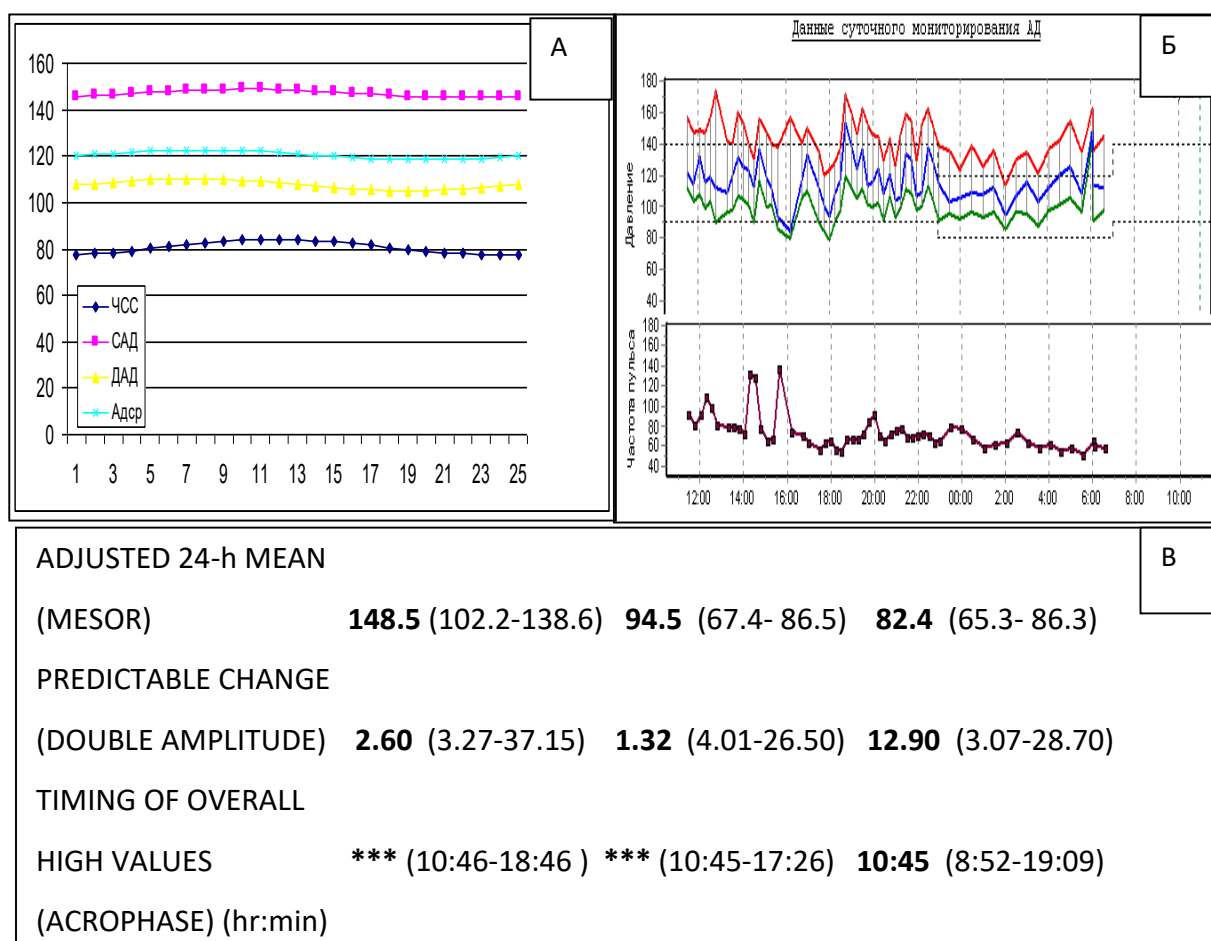


Рисунок 7. Суточные плексограммы (А) и графики САД, ДАД и ЧСС (Б) у пациента В., 52 лет с хронотипом суточного ритма АД - «аперидическая АГ». Данные сфигмохрона (В). В скобках указаны значения нормативного коридора, индивидуально рассчитанные для этого пациента

Клинический пример «Фазовая АГ»

Пациент Г., 55 лет. График суточного АД (А) и плексограмма (Б) представлены на рис.8 Имеет место значимое различие суточных акрофаз ритмов АД и ЧСС. Смещение максимальных значений АД на ночные часы. Увеличение значений МЕЗОРа САД и ДАД. Офисные значения САД и ДАД у пациента имели значения 146/95 мм рт.ст. и совпадали с МЕЗОР-ами 24-часовых ритмов САД и ДАД. Средние значения АД по данным СМАД составили: САД/ДАД днем - $142,3 \pm 20,9 / 80,8 \pm 11,7$ мм рт.ст., ночью - $146,2 \pm 15,5 / 82,0 \pm 10,1$ мм рт.ст. Суточные индексы (СИСАД/СИДАД) определялись в диапазонах «night peaker»:

-2,7/-1,5%. Ночью отмечено увеличение ЧСС, циркадный индекс ЧСС (ЦИ ЧСС) = -4,5 %. (рис. 53, А). На суточном графике (рис. 8.Б) достаточно четко видно увеличение ночных значений АД и смещение акрофазы на ночные часы. Полученный сфигмохрон суточных ритмов АД и ЧСС (рис. 8.В) показал смещение акрофазы суточных ритмов АД на 23 часа и ЧСС на 1-2 часа ночи относительно нормативного коридора. Определена «Фазовая – МЕЗОР АГ».

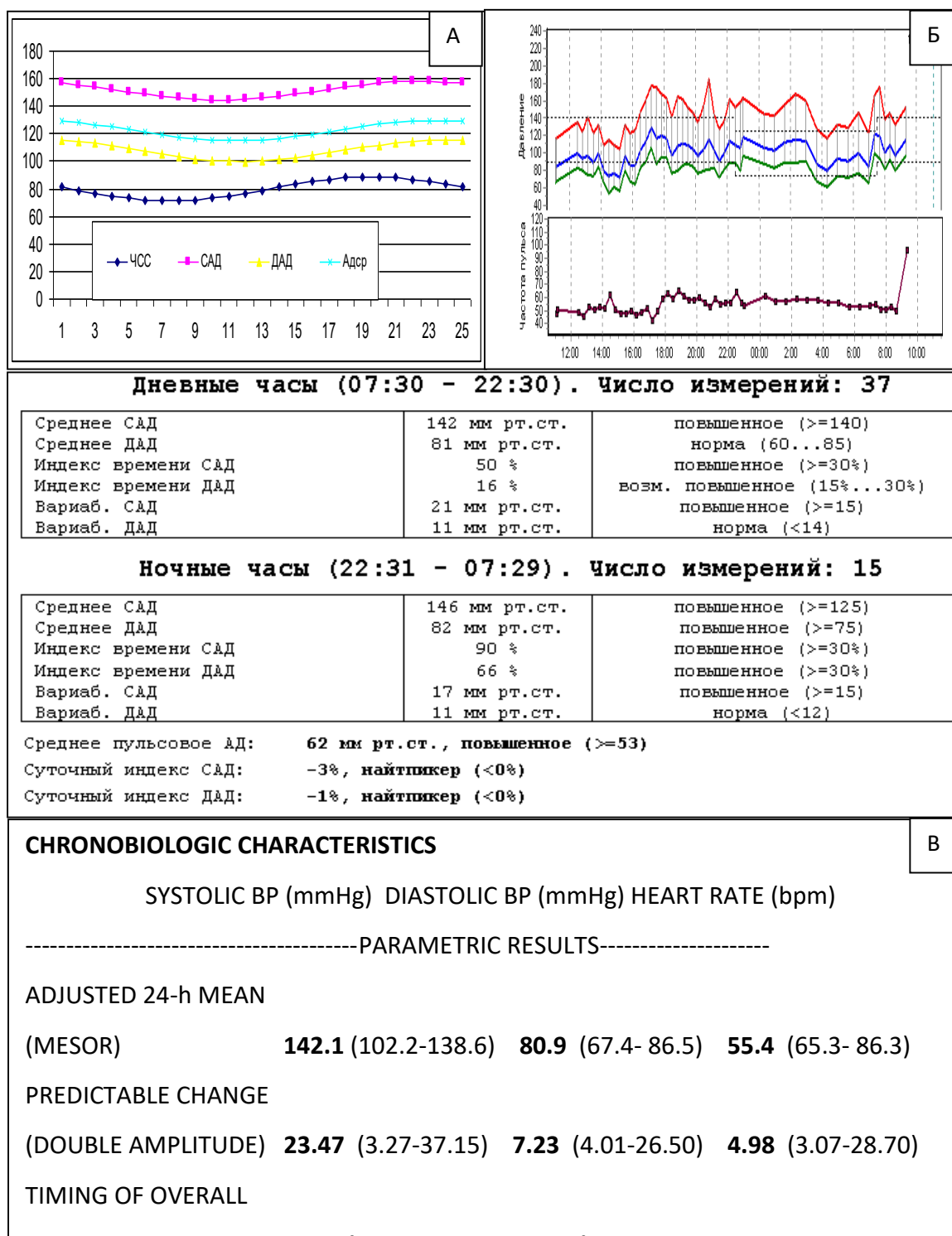


Рисунок 8. Пример: суточный график АД (А) и индивидуальная циркадианная плексиграмма АД (Б) у пациента с хронотипом «Фазовая АГ»; Данные сфигмохрона (В). В скобках указаны значения нормативного коридора, индивидуально рассчитанные для этого пациента

Клинический пример «Амплитудная АГ»: пациент П., 52г. Значения МЕЗОРов САД и ДАД были увеличены, офисные значения АД также были выше нормы: 141/ 93 мм рт.ст. Средние значения АД по данным СМАД, соответственно, составили: САД/ДАД днем – 152 ± 13 и 111 ± 8 мм рт.ст., ночью зарегистрировано снижение АД до $113 \pm 15/79 \pm 13$ мм рт.ст. Соответственно, суточные индексы (СИСАД/СИДАД) определялись в диапазоне «over dipper» - 26/28%.

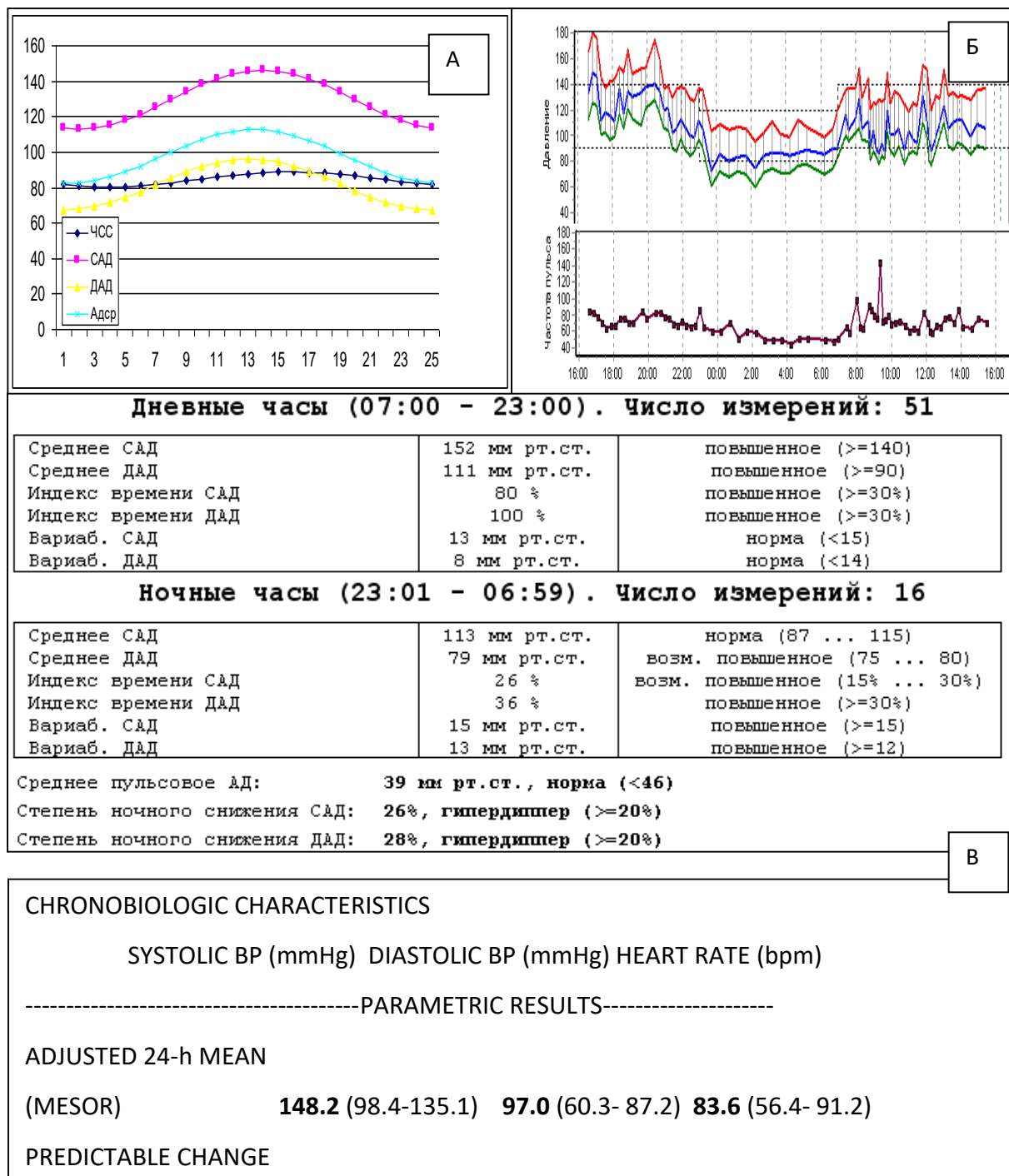


Рисунок 9. Пример: индивидуальная циркадианная плексограмма АД (А), суточный график АД (Б) у пациента с хронотипом «Амплитудная АГ»; Данные сфигмохрона (В). В скобках указаны значения нормативного коридора, индивидуально рассчитанные для этого пациента

Циркадный индекс ЧСС был также увеличен (1,45). По данным сфигмохрона были получены значения амплитуд суточных ритмов АД 40,5 и 41 мм рт.ст., которые были значимо больше нормы. Учитывая наличие высоких значений амплитуд, частичное (дневное) увеличение МЕЗОРа суточного ритма АД у пациента была определена «амплитудная АГ» (рис. 9 А).

Проведенный анализ показал, что хронобиологические нарушения суточных ритмов повышенного АД в условиях вахты обусловлены нарушением соотношения внутренней и внешней синхронизации физиологических процессов (десинхронозом) под влиянием условий вахтового труда и характеризуются не только нарушением суточного профиля АД, но и снижением мощности и стабильности ритмов АД. Наиболее важными в формировании гемодинамических изменений являются атипичные гипертензивные хронотипы, характеризующиеся фазовыми нарушениями («фазовая АГ», «МЕЗОР-фазовая АГ») (СП «non dipper»), низкоамплитудным ритмом или колебаниями, не имеющими ритмичной структуры («апериодическая АГ») (СП «night peaker»), что формирует СПАД как «night peaker» и «non dipper» в 70,2% случаев.

Глава 8. Приверженность антигипертензивной терапии в условиях вахты

Одной из важнейших причин недостаточного контроля АД является низкая приверженность пациентов лечению, которая объясняется разнообразными причинами, среди них медицинские, психологические, социальные и экономические проблемы [36,37]. Особенно актуальна эта проблема у работников заполярной вахты, которые по роду своей трудовой деятельности, перемещаясь с места основного жительства к месту работы с регулярностью 1 раз в 1 – 2 месяца, не всегда имеют возможность лечения и контроля АГ.

Основными причинами отказа или нерегулярного лечения у пациентов с АГ в условиях заполярной вахты были: молодой возраст (почти 90% из 39 обследованных до 35 лет), малосимптомное течение (87%), низкая медицинская грамотность (непонимание опасности осложнений АГ) – 32%,

плохая переносимость назначенного препарата – 12%, низкая эффективность из-за недостаточной дозы АГП либо неправильного его подбора – 5%, необходимость приема нескольких АГП – 36%. Только 35% из 294 обследованных применяли самоконтроль АД и имели собственные измерители АД. У 87% пациентов ранее проводилось СМАД.

Пациенты, которые лечились регулярно, принимали практически весь спектр современных АГТ, как в режиме монотерапии, так и в режиме комбинации препаратов (рис.10). Монотерапия занимала ведущие позиции. Наиболее часто кардиологом применялись препараты группы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (27,6%), Б-адреноблокаторы (БАБ) (26,6%), блокаторы медленных кальцевых каналов (БМКК) и блокаторы ренинагиотензина II (БРА) назначались приблизительно в одинаковых пропорциях: 18,6% и 13,4%. В комплексной терапии наиболее часто использовались сочетания «ИАПФ+БМКК» - 9,3% и «ИАПФ+БАБ» - 4,1%.

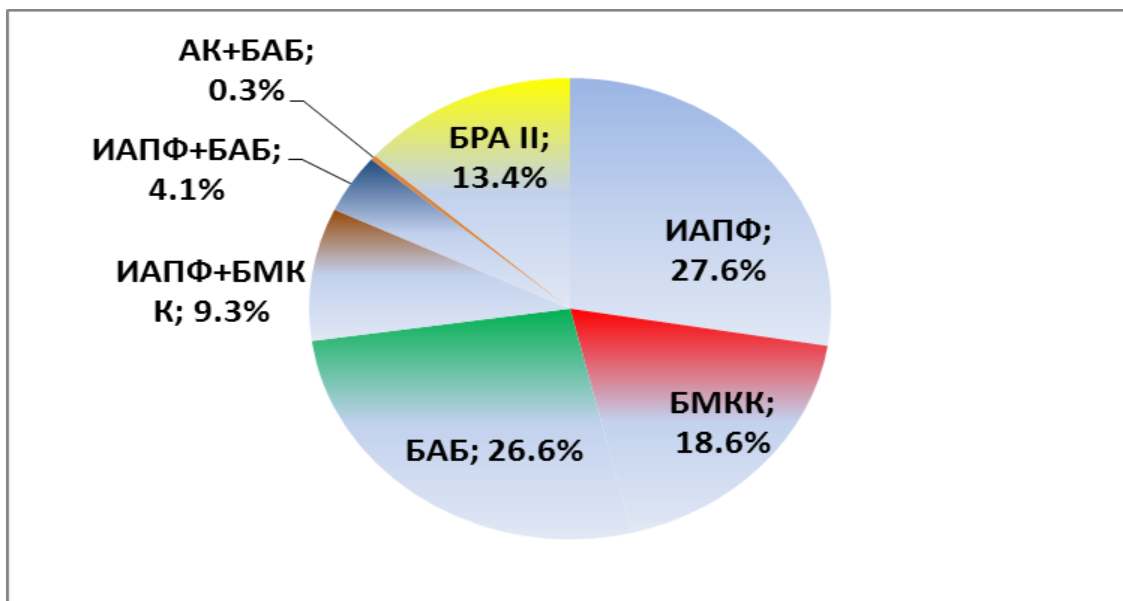


Рисунок 10. Распределение лекарственных препаратов у пациентов с АГ в условиях арктической вахты

Таким образом, в условиях заполярной вахты проблема приверженности АГТ выходит на первый план. Одним из методов улучшения приверженности лечению оказался метод хронотерапии АГ.

Глава 9. Метод хронотерапии и хронотерапевтические исследования

Периодичность - неотъемлемое свойство движения материи, а феномен ритмичности универсален для живой и неживой природы. В биоритмологии уже сформировалось отдельное направление - хрономедицина, включающее в себя основные разделы: хронопатологию, хронодиагностику, хронопрофилактику, хронофармакологию, хронотерапию и др.

Выясняются общие и частные закономерности хронопатологии, относящиеся нарушениям биоритмов при заболеваниях, определяются возможности их коррекции. Получила развитие ХТ, преследующая задачу оптимизации лечения больного человека с учетом хронобиологических закономерностей. Хронотерапия – это «комплекс диагностических и лечебных мероприятий, в основе которых лежит поиск оптимальных временных схем лечения с учетом суточных ритмов организма и его чувствительности к терапевтическим воздействиям» [38].

Хронотерапия сформировалась на основе новых данных, свидетельствующих о временной зависимости чувствительности организма, его систем и тканей к внешним, в том числе фармакологическим воздействиям. При методе ХТ препарат назначается в разных дозах на протяжении суток в зависимости от фаз биоритмов, чувствительности к нему, что позволяет создать более благоприятные условия для действия лекарств, оптимизировать терапию, улучшить ее переносимость и безопасность. Хронотерапия включает следующие методологические приемы: превентивные, имитационные, метод «навязывания ритма» и учета хроночувствительности заинтересованных систем (функций) к фармакологическим веществам [39].

Имитационный метод хронотерапии основывается на установленных закономерностях изменений концентрации определенных веществ в крови и тканях в соответствии с характерным для здорового индивидуума биоритмом. Этот метод успешно используется при терапии различными гормональными

препаратами. В основе превентивного метода лежит представление о том, что максимальная эффективность лекарственных препаратов совпадает с акрофазой (временем максимального значения) показателей. Последнее основано на законе J.Wilder (1962), согласно которому та или иная функция тем слабее стимулируется и легче угнетается, чем исходно она сильнее активирована. Оптимизация сроков введения лекарств основывается на расчете времени, необходимом для создания максимальной концентрации препарата в крови ко времени развития определенного события.

Хронофармакологическое направление наибольшее развитие получило в терапии АГ. При хронотерапии АГ, основываясь на круглосуточном определении АД, устанавливают его циркадианный профиль и оптимальное время приема лекарств [40,41].

Известно, что разные пациенты с одинаковыми средними значениями 24-часового АД могут иметь совершенно разные нарушения циркадного ритма и, соответственно, разный ССР, поэтому назначение одинаковых препаратов в одинаковых дозах в одно и то же время суток (чаще утром) всем пациентам с АГ с точки зрения ХТ представляется неверным. В результате появился значительный интерес к возможностям влияния на ССР через изменение времени приема препаратов [30].

В связи с этим многим исследователям кажется привлекательной идея повышения эффективности терапии и уменьшения количества побочных эффектов и необходимых препаратов за счет их назначения в соответствии с естественным ритмом колебаний АД и изменениями концентраций его регуляторов с использованием метода ХТ, концепция которого начала разрабатываться еще в 80-х годах XX века и стремительно набрала популярность в последние 10 лет [42].

Самым крупным хронотерапевтическим исследованием к настоящему времени является исследование МАРЕС (Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Prediction of Cardiovascular Events and Efficacy of Chronotherapy) [43].

Исследование было специально разработано для изучения вопроса о возможности снижения риска ССО при нормализации суточного ритма АД, вызванной назначением АГП на ночь [43,44]. В исследовании было лишнее раз подтверждено прогностическое значение ночного АД: его снижение на каждые 5 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением риска возникновения первичной конечной точки на 17% (эти результаты относятся как к САД, так и к ДАД). Исследование MAPES и другие работы научной группы под руководством R.Hermida послужили основой для альтернативных рекомендаций по СМАД [45].

В соответствии с ХТ подходом оптимальным режимом для СП dipper(диппера) будет назначение однократной дозы препарата(ов) с высокой эффективностью и равномерностью эффекта в течение 24 часов в утренние часы, а для СП non-dipper (недипперу) может потребоваться добавление второй дозы или другого препарата перед сном или перенос всех препаратов на вечер [46].

Кроме того, ХТ АГ перед сном, то есть прием одного или более обычного лекарства перед сном для достижения эффективного снижения АД во сне, лучше снижает общее количество ССЗ на 61% и основные события (смерть от ССЗ, инфаркт миокарда, ишемический и геморрагический инсульт) на 67%, даже у более уязвимых пациентов с хроническим заболеванием почек, диабетом и резистентной артериальной гипертензией, чем обычная терапия после пробуждения, которая нацелена на АД во время бодрствования [47].

Такие результаты круглосуточных исследований АД и исходов АГ с применением гипотензивных препаратов перед сном, последовательно указывающие на большее значение АД во сне, чем дневное АД или амбулаторное АД в состоянии бодрствования, требуют современных подходов к лечению АГ.

Глава 10. Хронотерапия артериальной гипертензии в условиях арктической вахты

10.1. Алгоритм хронобиологической коррекции лечения

В исследовании изучалось состояние циркадианных (лат. *circa* — около, *dies* — день, т.е. околосуточных) ритмов САД, ДАД и ЧСС, так как они занимают ведущее место среди биоритмов и обусловлены ритмичкой функций основных органов и систем. Следуя принципу индивидуальной, эффективной и безопасной терапии конкретного больного, наряду с традиционной схемой лечения использовались два метода хронотерапевтического подхода - превентивный и метод «навязывания ритма». Индивидуальный и дифференцированный подбор дозировки АГП у обследованных проводили с учетом хронотипа до нормализации АД и исчезновения фазовых или амплитудных нарушений суточного ритма.

10.2. Этапы алгоритма хронотерапии

Этап 1 - Определение индивидуального хронотипа суточного ритма АД у пациента с составлением индивидуальной хронобиологической карты, называемой «сфигмохрон» (рис. 11) с целью установки основных параметров спектров ритмов САД, ДАД и ЧСС.

Этап 2 – Определение достоверности гармоник, составляющих спектр ритма АД, начиная с периода, равного 24 часа и далее до 3 часов. Если 6 – 4 – 3-х часовые гармоники определялись, как ведущие, то это считалось признаком аперiodического ритма («Аперiodическая АГ»).

Этап 3 - назначение АГП проводилось «методом случайных чисел» без учета анамнеза заболевания, наличия АГТ до начала исследования.

Этап 4 - хронокоррекция лечения. При определении у пациента хронотипов «МЕЗОР АГ», «Амплитудная АГ» применялся метод «превентивной хронотерапии» с назначением препарата в утренние часы с целью воздействия на акрофазу суточного ритма АД. Если диагностировались хронотипы

суточного ритма АД «Апериодичная АГ», то использовался метод «навязывания ритма», включающий назначение препарата в вечерние часы с целью «углубления» батифазы ритма. При выявлении хронотипов АД «Фазовая АГ» применялся «превентивный» метод (предупреждение подъема АД в те часы, когда его не должно быть) с четкой привязкой к акрофазе ритма и времени наступления максимального эффекта действия препарата.

SPHYGMOCHRON-TM
 Blood Pressure (BP) and Related Cardiovascular Summary.

Monitoring Profile over Time;
 Computer Comparison with Peer Group Limits

Name: _____ Patient #: HHoe001a
 Age: 46 Sex: M
 Monitoring From: 28 07 2008 22:30 To: 09 08 2008 17:01
 Comments:

CHRONOBIOLOGIC CHARACTERISTICS

	SYSTOLIC BP (mmHg)		DIASTOLIC BP (mmHg)		HEART RATE (bpm)	
	Patient Value	Peer Group Reference Limits	Patient Value	Peer Group Reference Limits	Patient Value	Peer Group Reference Limits
ADJUSTED 24-h MEAN (MESOR)	113.5	98.4-135.1	64.4	60.3-67.2	76.2	56.4-91.2
	Range		Range		Range	
PREDICTABLE CHANGE (DOUBLE AMPLITUDE)	16.74	6.4-39.40	11.82	4.84-29.80	19.44	5.26-36.20
	Range		Range		Range	
TIMING OF OVERALL HIGH VALUES (ACROPHASE) (hr:min)	15:59	11:48-17:40	10:18	11:08-16:48	15:03	11:44-17:20
	Range		Range		Range	

	STD (MIN; MAX)*	STD (MIN; MAX)*	STD (MIN; MAX)*
PERCENT TIME OF ELEVATION	0.0%	0.0%	0.0%
TIMING OF EXCESS	00:00 (hr:min)	00:00 (hr:min)	00:00 (hr:min)
EXTENT OF EXCESS DURING 24 HOURS HBI*	0 (mmHg x hour)	0 (mmHg x hour)	0 (mmHg x hour)
10-YEAR CUMULATIVE EXCESS	0 (mmHg x hour)(in 1,000's units)	0 (mmHg x hour)(in 1,000's units)	0 (mmHg x hour)(in 1,000's units)

Individualized bounded indices: (STD = Standard)(Min = Minimum)(Max = Maximum)(HBI = Hyperbolic Index)

INTERVENTION NEEDED
 No
 Yes Drug Non-Drug

MORE MONITORING NEEDED
 Annually
 As soon as possible
 Other specify _____

Prepared By _____ Date ____/____/____

1) Unusually long standing or lying down during waking; unusual activity, such as exercise, emotional loads, or schedule changes, e.g. shiftwork; etc.; 2) Salt, calories, kind and amount, other, etc.

Copyright, Halberg Chronobiology Center, University of Minnesota, Mayo Hospital, Rooms 715, 733-5 (7th floor), Minneapolis Campus, Del Code 8609, 420 Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55455, USA. Fax 612-624-9989.
 For questions, call F. Halberg or G. Cornelissen at 612-624-6976.

Рисунок 18. "Сфигмохрон" - индивидуальная карта пациента, содержащая параметрическую и непараметрическую статистику детектированных хронобиологических изменений артериального давления

Хронофармакотерапия артериальной гипертонии

Известно, что АД следует циркадным колебаниям, повышаясь в часы активности, демонстрируя небольшое понижение после приема пищи и более глубокое снижение во время сна. На этот суточный ритм накладываются внешние стимулы активности и отдыха, а также циркадная активность вазоактивных пептидов и РААС.

Исследования показали, что хронофармакологическая оптимизация лечения АГ значительно снижает долгосрочный ССР. Изменения в эффекте АГП могут быть объяснены циркадными изменениями их фармакокинетики и фармакодинамики. Метод хронофармакотерапии АГ должен учитывать циркадный ритм АД, фармакокинетику и фармакодинамику АГП, чтобы найти оптимальное время дозирования препаратов для фенотипов АГ.

Для расчета оптимального времени приема АГП (ИАПФ, БМКК, БАБ) учитывали фармакокинетику и фармакодинамику препаратов.

Так, после приема внутрь максимальная концентрация ($C_{\max}$) лизиноприла в плазме крови достигается через 6-7 часов. После многократного приема эффективный период полувыведения ($T_{1/2}$) лизиноприла составляет 12,6 часов.

После приема внутрь амлодипина $C_{\max}$ в сыворотке крови определяется через 6-10 часов после приема. После однократного приема амлодипина $T_{1/2}$ варьирует до 35 часов.

Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 2-3 часа, $T_{1/2}$ составляет 10-12 час. ИАПФ, БМКК, БАБ применялись за 4-6 часов до акрофазы суточного ритма АД [27].

10.3. Результаты 12-месячной хронотерапии артериальной гипертонии (ИАПФ, БМКК, БАБ)

Анализ полученных данных проведен у 424 мужчин, полностью

прошедших курс лечения и наблюдения. Группу «вмешательства» составили 174 пациента с АГ 1,2 ст., которые были пролечены в режиме ХТ препаратами: лизиноприл, амлодипин, бисопролол. В группу сравнения вошли 120 пациентов с АГ 1,2 ст., пролеченные этими же препаратами с традиционным приемом в утренние часы. Все группы наблюдались в течение 12 месяцев с кратностью контроля лечения и проведения СМАД 1 раз в 3 месяца.

В группе ХТ применялась следующая схема: в случае выявления СПАД типа СП «dipper» или «over dipper» проводился обычный прием препарата в 8 или в 10 часов утра («превентивный метод» ХТ). При выявлении суточных профилей «non dipper» или «night peaker» применялся метод «навязывания» ритма: назначение препарата было фиксировано в вечерние часы. Время приема АГП определялось с учетом хронотипа АГ, амплитуды ритма и положения акрофазы суточного ритма АД для каждого конкретного пациента. Эти параметры определялись с помощью косинор-анализа.

Основным показанием к применению ХТ у пациентов с АГ в условиях вахтового метода труда на КС являлась низкая достоверность 24-х часовой ритмики АД, снижение мощности и стабильности ритмов, нарушенный суточный профиль АД с отсутствием должного физиологического снижения или повышением АД в ночное время, регистрируемые нон-диппер у 68,7% пациентов.

По определению авторов [45], хронотерапевтический подход при АГ направлен не только на нормализацию дневного и ночного АД, но и на «перевод» патологического суточного ритма в нормальный с одновременной минимизацией нежелательных явлений.

Хронотерапия базируется на выборе оптимальной дозы и наиболее подходящего времени приема препарата, а также на использовании специальных лекарственных форм с контролируемым началом действия («controlled-onset») и с замедленным высвобождением («extended-release»). Повышенный интерес к ХТ АГ связан, во-первых, с осознанием роли ночного

АД как важнейшего прогностического фактора, многократно доказанного у разных категорий больных [48,49] и, во-вторых, с результатами крупного исследования MAPES.

Вечерний режим приема АГП у «нон-дипперов» теоретически вполне целесообразен, так как можно ожидать не только коррекцию нарушенного суточного ритма АД, но и более выраженный антигипертензивный эффект [42]. Показано, что идеальным препаратом для ХТ можно считать тот, который обеспечивает желаемое относительное снижение АД во сне, необходимое для создания диппинга, сохраняя при этом свои эффекты до следующей запланированной дозы [50].

Для большинства классов АГП проведены сравнительные исследования влияния утреннего и вечернего приема препаратов на формирование физиологического диппинга, контроль 24-часового АД, степень снижения ночного АД и/или утренний подъем АД. Преимущества вечернего приема по сравнению с утренним в отношении профиля АД показаны для ингибиторов ИАПФ в 25 из 29 исследований, для блокаторов рецепторов к ангиотензину II - в 19 из 25, для БМКК - в 30 из 41, для БАБ- в 7 из 7, для диуретиков - в 4 из 5, для альфа-блокаторов - в 3 из 3 [51].

10.4. Титрование доз. ИАПФ (лизиноприл), БМКК (амлодипин), БАБ (бисопролол)

По данным нашего исследования начальная доза лизиноприла составила 10 мг/сутки. Уже через 6 месяцев ХТ и далее до конца наблюдения средняя дозировка лизиноприла значительно снизилась до 5,4 мг/сутки и стала меньше, чем в группе обычного лечения (ОЛ) (прием препарата утром). В условиях ОЛ дозировка практически не менялась и даже имела тенденцию к незначительному увеличению до 10,6 мг/сутки.

БМКК амлодипин в первоначальной дозе 10 мг/сутки был назначен 108 пациентам северной группы. Из них 57 пациентов лечились в режиме ХТ, 51 –

в режиме ОЛ. В группе ХТ среднесуточная дозировка препарата имела незначительные колебания и в итоге снизилась до 5,4 мг/сутки. В группе ОЛ для достижения целевого уровня АД пришлось увеличить среднесуточную дозировку до 10,5 мг/сутки. Существенная корректировка доз была проведена через 6 – 9 месяцев лечения. В режиме ОЛ в сторону увеличения дозировки препарата, в среднем до $10,4 \pm 1,6$ мг/сутки, а в режиме ХТ в сторону снижения до $5,7 \pm 1,6$ мг/сутки. Далее значимые различия между ХТ и ОЛ сохранились до конца лечения.

Бисопролол был назначен 93 пациентам в первоначальной суточной дозе 5 мг/сутки: из них 60 чел. – в режиме ХТ и 33 – в режиме ОЛ. Средняя дозировка бисопролола у пациентов в группе ХТ осталась практически на исходном уровне - 5,1 мг/сутки. В группе ОЛ дозу принимаемого бисопролола пришлось постоянно увеличивать, достигнув максимума 5,7 - 5,8 мг/сутки через 6 и 9 месяцев лечения с уменьшением до 5,5 мг/сутки к концу периода наблюдения. В итоге, применение ХТ позволило значимо уменьшить поддерживающую дозу в сравнении с первоначальной только у лизиноприла (рис.12). Средняя дозировка амлодипина также была снижена, но на уровне тенденции. Несмотря на хронокоррекцию лечения, средняя терапевтическая доза бисопролола осталась практически на прежнем уровне.

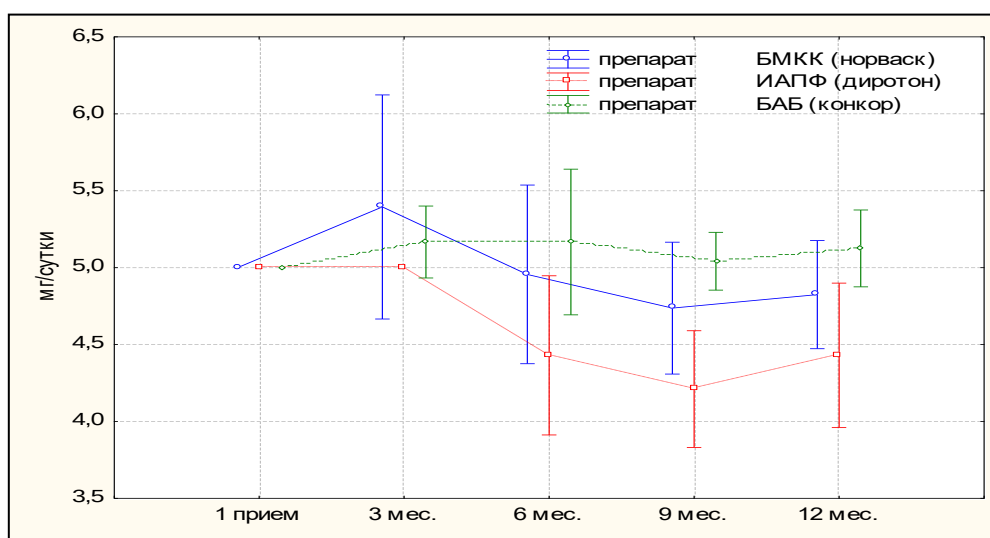


Рисунок 12. Динамика средних поддерживающих терапевтических доз БМКК (амлодипин), ИАПФ (лизиноприл) и БАБ (бисопролол) в режиме ХТ

Динамика клинического (офисного) артериального давления и показателей СМАД

Максимальный гипотензивный эффект в отношении клинического (офисного) АД оказала ХТ амлодипином, который значимо выраженнее, чем ИАПФ и незначимо, чем БАБ снизил САД и был более эффективнее в отношении клинического ДАД. Хронотерапия изучаемыми препаратами была значимо эффективней обычного традиционного утреннего их приема. При этом, максимальный клинический эффект оказал амлодипин. Вместе с тем, в достижении целевого уровня клинического АД (менее 140/90 мм рт. ст.) наиболее эффективным оказался лизиноприл, при его приеме целевой уровень достигался значимо чаще, чем при ОЛ. В целом, применение всех препаратов в режиме ХТ позволило достичь целевой уровень практически у 61% из числа пролеченных пациентов, тогда как в режиме обычного лечения только у 35% (рис.13).

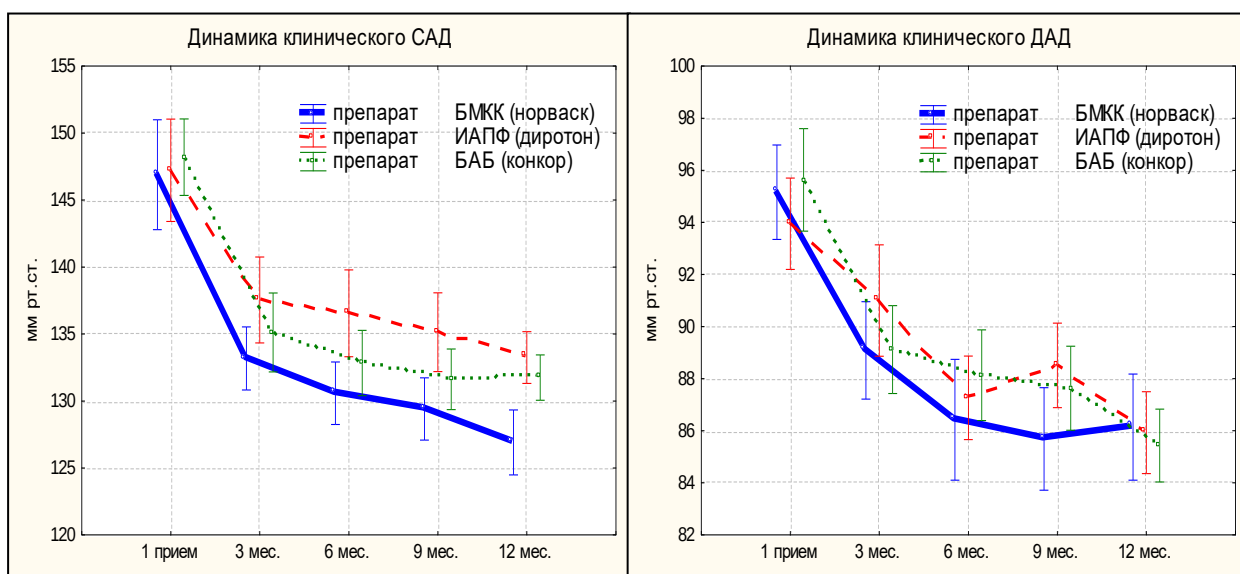


Рисунок 13. Сравнительная гипотензивная эффективность препаратов различных групп ИАПФ (лизиноприла), БАБ (бисопролола), БМКК (амлодипина) в режиме хронотерапии

Снижение ночного АД при ХТ лизиноприлом было более выраженным с первых дней его приема. Группы ХТ и ОЛ значимо различались по уровням ночного АД начиная с 3 месяца лечения и до конца исследования.

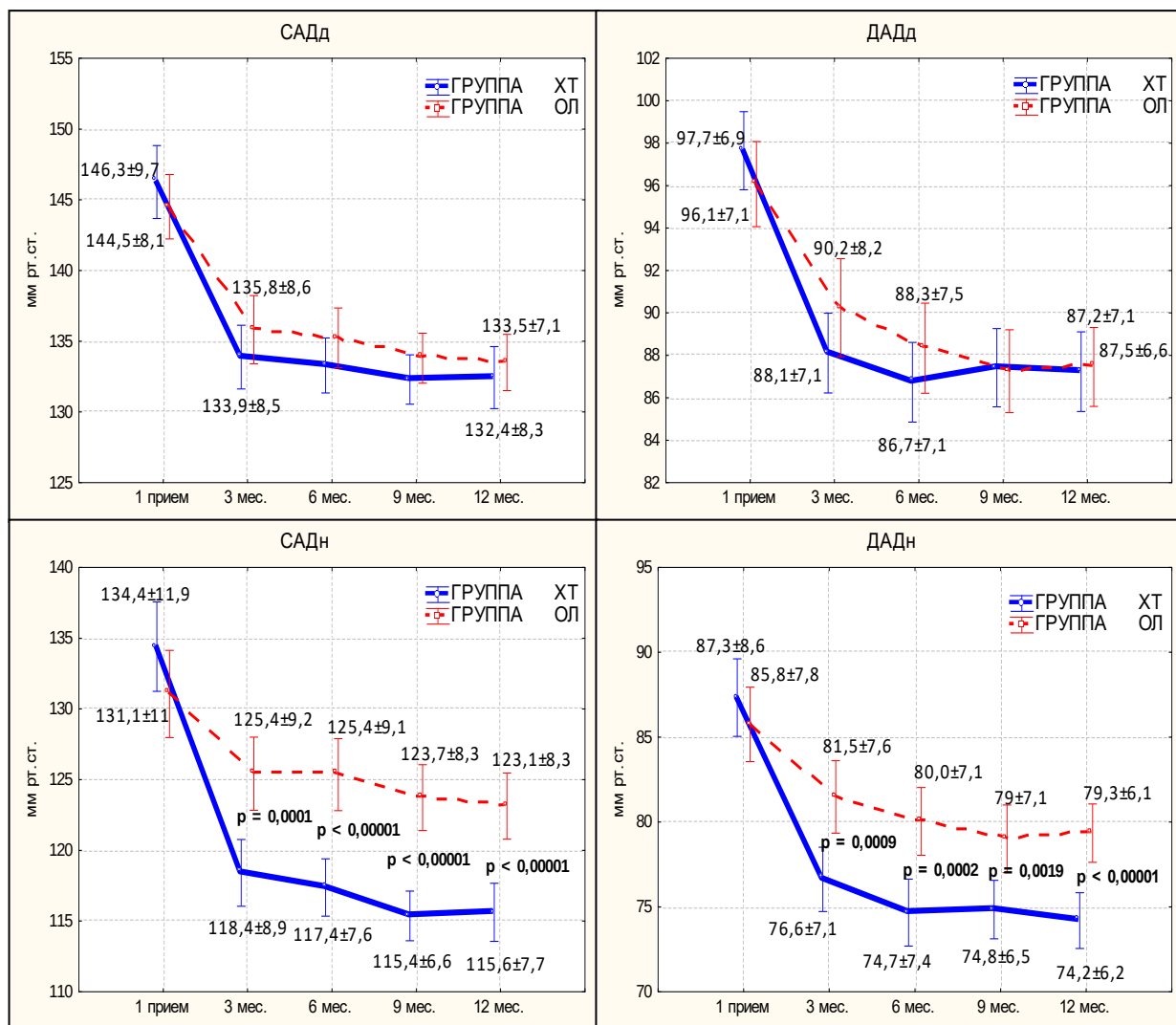


Рисунок 14. Годичная динамика дневных и ночных значений САД и ДАД у пациентов с АГ, пролеченных ИАПФ (лизиноприл) в зависимости от режима терапии. Примечание: p – уровень значимости различий между группами «ХТ» и «ОЛ»

Динамика дневных и ночных значений АД при приеме амлодипина была почти такой же, как при приеме ИАПФ. Максимальный гипотензивный эффект наблюдался в первые 3 месяца с установлением «плато» в последующие. Значимые различия между группами ХТ и ОЛ касались только ночных значений. В итоге, к концу периода исследования пациенты, принимавшие амлодипин с постоянной хронокоррекцией в течение года, имели значимо меньшие ночные значения АД, чем пациенты, принимавшие препарат только в утренние часы. По дневным значениям АД группы не

различались. Бисопролол оказывал хороший гипотензивный эффект в течение года, но без существенных различий между группами ХТ и ОЛ как в дневные, так и в ночные часы. Максимальный гипотензивный эффект в отношении дневных и ночных значений САД/ДАД показал лизиноприл, значительно различаясь в степени снижения АД от бисопролола практически в течение всего периода наблюдения (рис. 15). Лизиноприл был значительно эффективней, чем амлодипин в снижении дневных САД и ДАД начиная с 3 (6) месяцев ХТ. Хронотерапия дала стойкое снижение дневных и ночных цифр АД по данным СМАД. В группе ХТ снижение САД и ДАД начиналось раньше и было более выраженным, особенно в ночные часы. Во всех случаях ХТ была наименее эффективной при приеме бисопролола.

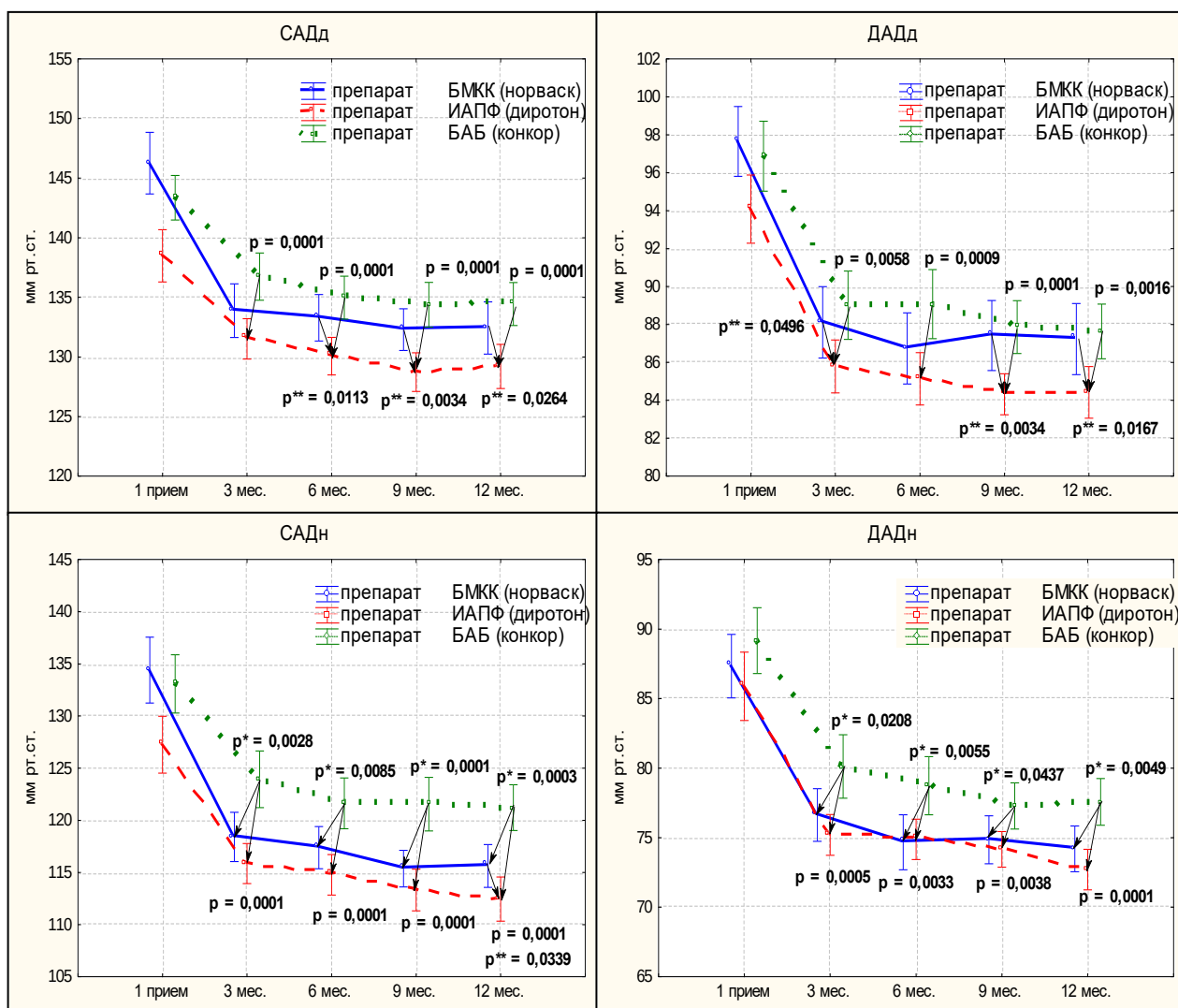


Рисунок 15. Сравнительная годичная динамика дневных и ночных значений САД и ДАД у пациентов с АГ II ст. северной группы, пролеченных в режиме хронотерапии в зависимости от получаемого ЛС. Примечание: p – уровень значимости различий между препаратами «БАБ» и «ИАПФ»; p^* – между «БАБ» и «БМКК»; p^{**} – между «ИАПФ» и «БМКК». Применена поправка Бонфферони.

ХТ у пациентов с АГ препаратами всех групп вызвала значимое снижение дневной и ночной вариабельности САД и ДАД с выходом в плато после 4 визита. Максимальное влияние на дневную вариабельность САД и ДАД оказывал бисопролол, особенно начиная с 6 месяца лечения. В режиме ХТ в плане вариабельности АД наименее эффективен был амлодипин. Бисопролол и лизиноприл оказывали на ВСАД и ВДАД относительно одинаковое влияние (рис.16).

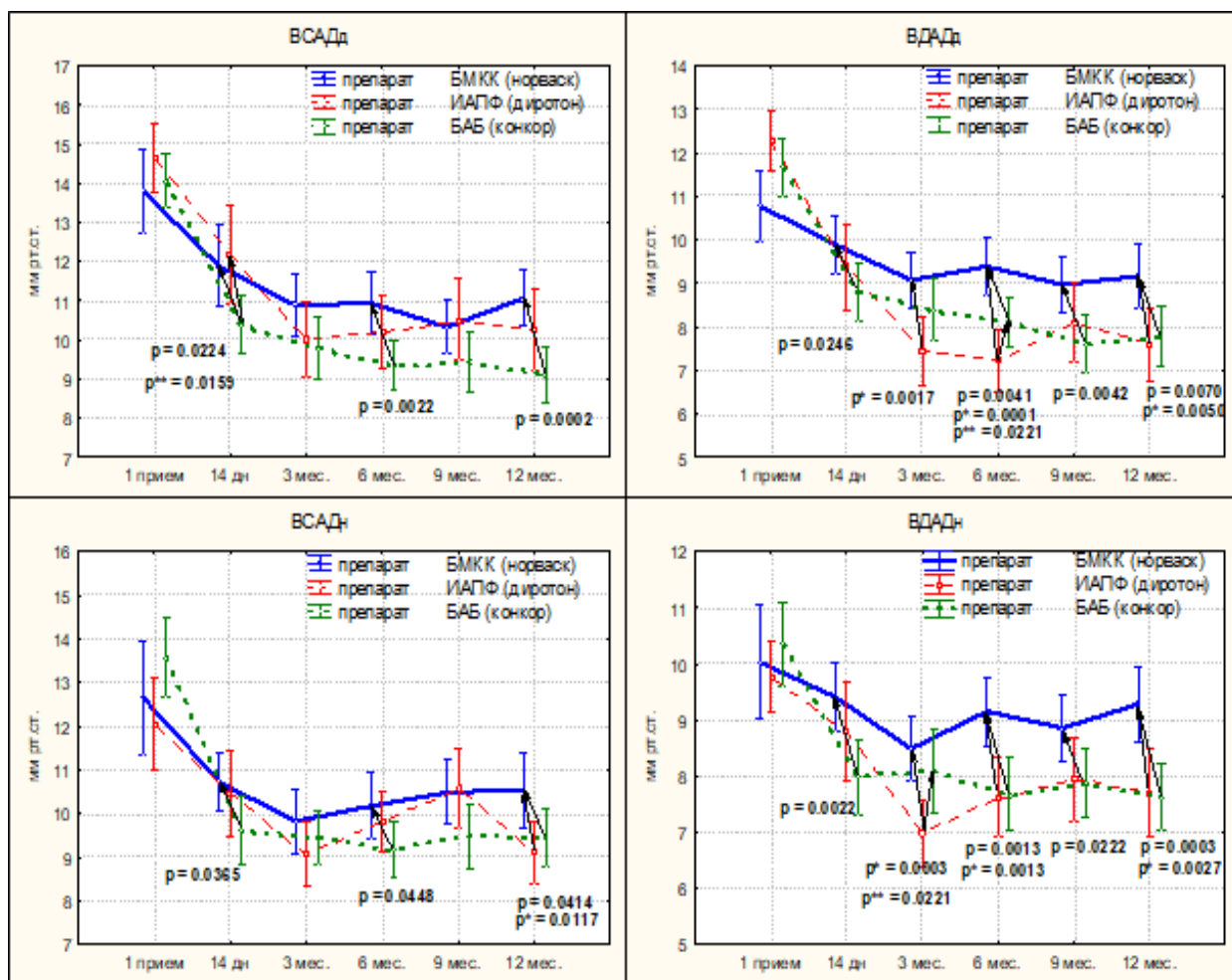


Рисунок 16. Динамика вариабельности АД у пациентов с АГ II ст. в зависимости от режима терапии ИАПФ (лизиноприл)

Примечание: p – уровень значимости различий между группами «ХТ» и «ОЛ».

Наиболее выраженные различия изменений ночных ИВСАД и ИВДАД получены при приеме лизиноприла, наименее выраженные при приеме бисопролола. Стабилизация и нормализация ночных индексов времени

гипертензии по САД и по ДАД на фоне ХТ лизиноприлом наступала быстрее, чем при приеме амлодипина и бисопролола (рис.17).

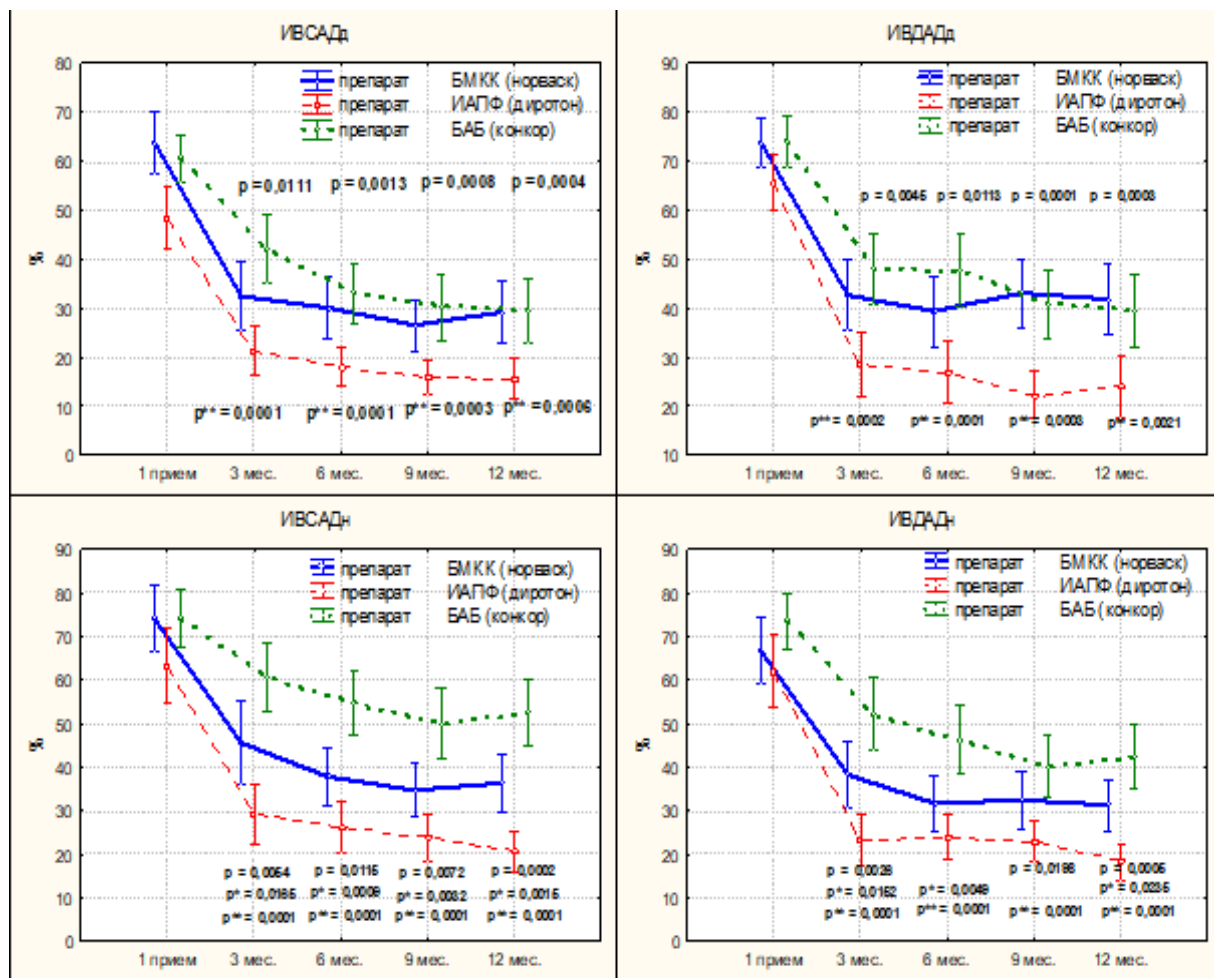


Рисунок 17. 12-ти месячная динамика дневных и ночных индексов ИВСАД и ИВДАД у пациентов с АГ в зависимости от режима приема ИАПФ (диротона)
Примечание: p – уровень значимости различий между группами «ХТ» и «ОЛ».

Полученные данные совпадают с результатами других исследований, в которых показано, что САД во время ночного сна и частота нон-диппинга были значимо ниже в группе вечернего приема препарата, в то время как для дневного АД различий не выявлено. Последующие исследования также продемонстрировали эффективность вечернего приема препаратов в отношении снижения ночного САД, ДАД, частоты нон-диппинга и улучшения контроля суточного АД [52-55].

В группе ХТ наблюдалась более выраженная синхронизация ритмов ЧСС и АД, что подтверждается значимым увеличением и совпадением значений СИСАД, СИДАД с ЦИ ЧСС к концу лечения (рис.18).

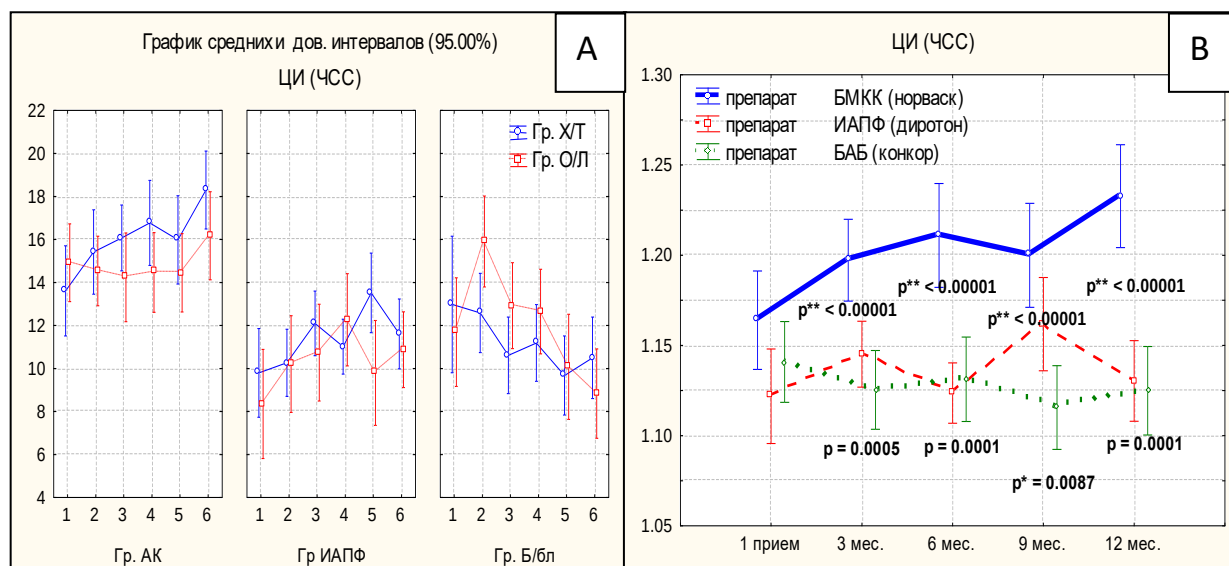


Рисунок 18. Динамика ЦИ ЧСС у пациентов с АГ 2 ст. в зависимости от режима лечения (А) и типа принимаемого препарата (Б)

Примечание: p – уровень значимости различий между БМКК и ИАПФ; p^{*} – между ИАПФ и БАБ; p^{**} – между БАБ и БМКК. Применена поправка Бонферони.

По данным анализа СМАД в группе ХТ (174 пациента) прослеживалось четкое и достоверное увеличение числа «dipper» в процессе лечения с 51,7% до 69,5% по САД и с 40,2% до 52,9% по ДАД. В группе ОЛ (120 пациентов) имела место недостоверная динамика уменьшения частоты этого типа с 48,3% до 38,3% по САД и с 35,8% до 29,2% по ДАД. В режиме ХТ значительно уменьшилось число лиц, имевших суточный профиль САД и ДАД типа «non dipper» с 62,1% до 37,9% по САД и с 41,4% до 29,3% по ДАД.

В тоже время, традиционное утреннее назначение гипотензивных препаратов привело к достоверному увеличению частоты «non dipper» в группе ОЛ с 66,7% до 80,8% по САД и с 50,8% до 65,8% по ДАД. Хронотерапия значительно уменьшила число больных, имевших в начале наблюдения ночное увеличение АД «night peaker» с 15,5% до 1,7% по САД и

с 12,1% до 1,1% по ДАД. В группе ОЛ уменьшение числа «night peaker» было менее выраженным и недостоверным.

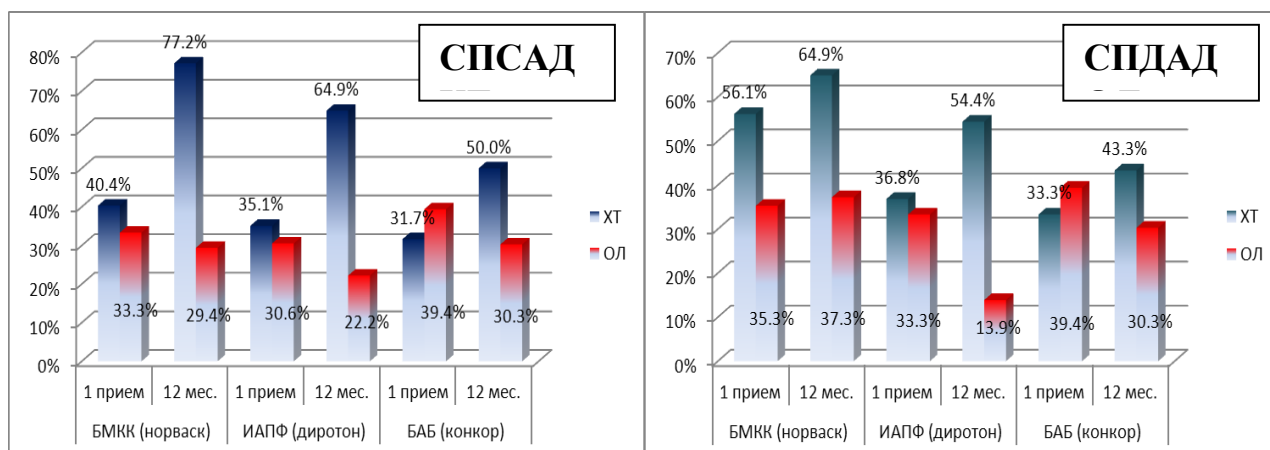


Рисунок 19. Динамика СП «dipper» на фоне приема препаратов групп ИАПФ, БМКК и БАБ в зависимости от режима лечения

При хронокоррекции гипотензивной терапии имело место значимое уменьшение числа лиц с СПСАД типа «non dipper», более выраженное при монотерапии лизиноприлом и амлодипином. Прием БАБ практически не изменил частоту этого СПАД (рис.20).

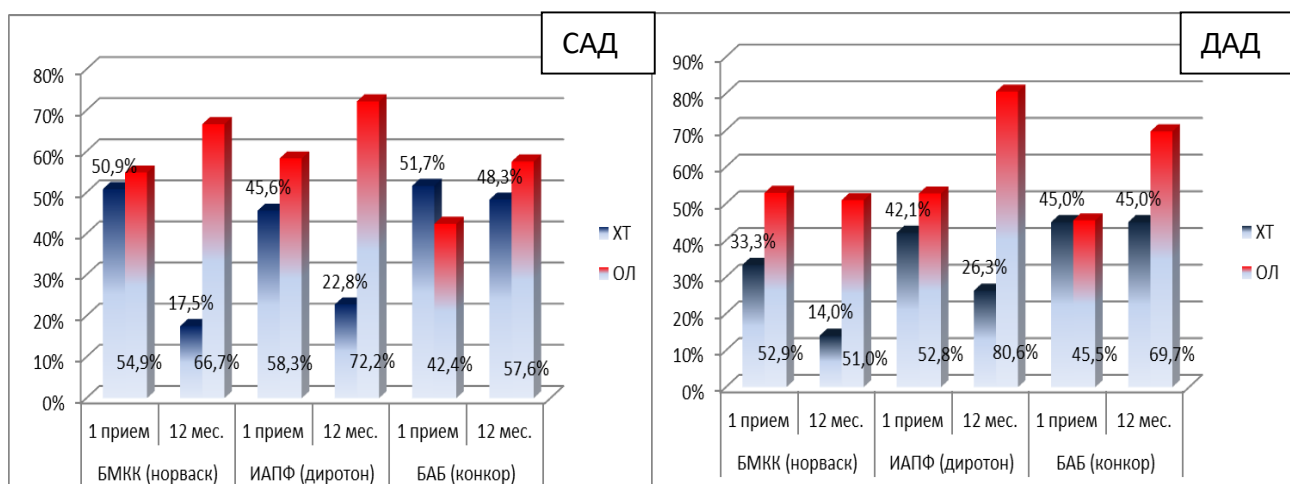


Рисунок 20. Динамика СП «non dipper» на фоне приема препаратов групп ИАПФ, БМКК и БАБ в зависимости от режима лечения

Хронотерапия практически полностью устранила появление СПСАД и СПДАД «night peaker» независимо от типа применяемого препарата. В режиме ОЛ изменения частот СПАД были незначимы, но также в сторону уменьшения числа пациентов с ночным повышением АД (рис.21).

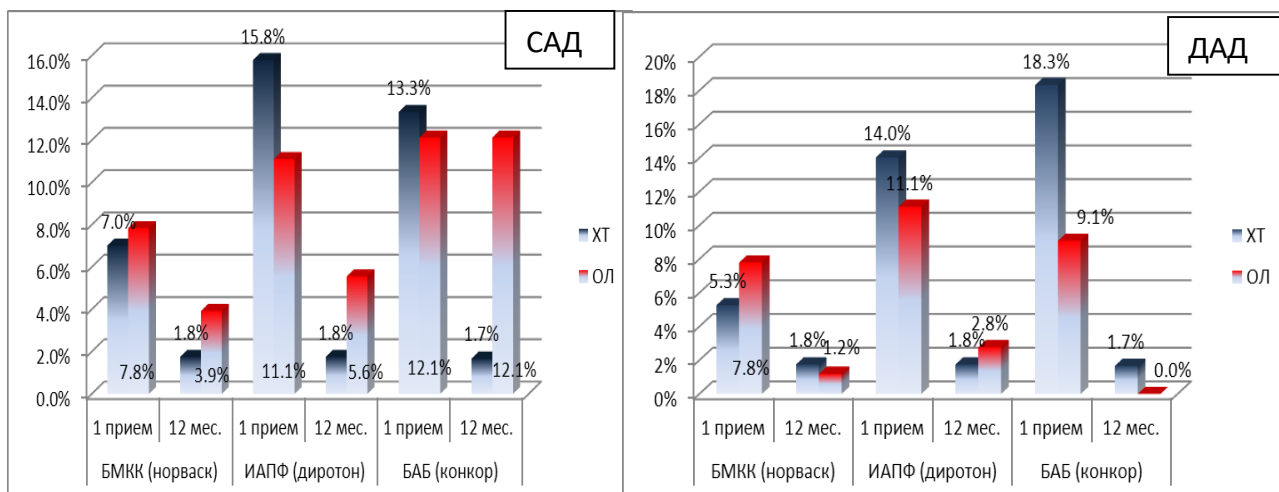


Рисунок 21. Динамика СП «night peaker» на фоне приема препаратов групп ИАПФ, БМКК и БАБ в зависимости от режима лечения

В режиме ХТ лизиноприлом и амлодипином САД в ночные часы имело наибольшую степень снижения в сравнении с бисопрололом. В режиме обычного лечения все препараты только снижали среднесуточное САД, практически не влияя на суточный профиль АД. В группе «ХТ» наблюдалась более выраженная синхронизация ритмов АД, что подтверждается значимым увеличением и совпадением значений СИСАД и СИДАД к концу лечения.

10.5. Динамика клинических проявлений и данных инструментальных исследований на фоне хронотерапии (ИАПФ, БМКК и БАБ)

ХТ лизиноприлом более выраженно, чем ОЛ изменила характер течения АГ в условиях вахты. В отличие от ОЛ, на фоне ХТ значительно уменьшилась частота жалоб на повышенную утомляемость, неустойчивость настроения, тревожность, нервозность, головокружения. ХТ амлодипином позволила значительно уменьшить число пациентов, предъявлявших жалобы на метеолабильность, головную боль и проявления астено-вегетативного синдрома в виде повышенной немотивированной тревожности, нервозности, улучшить качество ночного сна. БАБ (бисопролол) показал небольшую эффективность в изменении клинической картины течения АГ как в режиме

ХТ, так и в режиме обычного лечения. Только отмечено значимое уменьшение числа пациентов (в 2 раза), предъявлявших жалобы на головную боль.

В группе ХТ в сравнении с ОЛ имело место значимое увеличение субъективной оценки качества жизни (КЖ) [56] (по 100 бальной шкале) с 78 до 81 балла и увеличение суммарной оценки по данным опросника «DASI» (Duke Activity Status Index) [57] (уровень физической активности) с 42 до 44 баллов (рис.22).

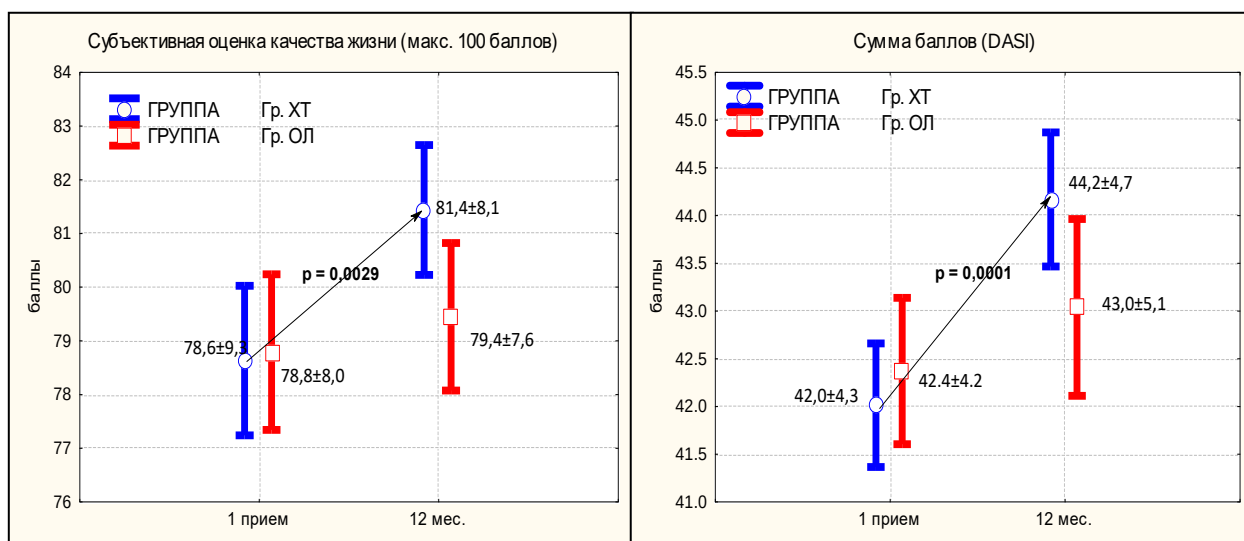


Рисунок 22. Динамика значений субъективной оценки КЖ и оценки КЖ по сумме баллов опросника «DASI» у больных АГ в зависимости от режима лечения. Примечание: p – уровень значимости различий между 1 и заключительным приемами внутри групп «ХТ» или «ОЛ».

Наиболее эффективными в улучшении КЖ показали себя лизиноприл и амлодипин. Хронотерапия препаратами разных групп значительно снизила распространенность у больных АГ таких модифицируемых ФР, как курение (снижение с 48% до 36%), низкая физическая активность (с 82% до 72%) и злоупотребление алкоголем (с 56% до 33%).

Опрос на выявление нарушений функции ВНС [58] через 12 месяцев ХТ показал значимое уменьшение суммарных баллов, как субъективной, так и объективной оценки (рис. 23 А), что свидетельствовало о положительных изменениях ВНС в сторону улучшения (рис. 23 Б). В группе обычного лечения изменения были противоречивы: незначимо в сторону ухудшения по данным

субъективной оценки и значимо в сторону улучшения по данным объективного обследования (рис. 23 А), но без значимых изменений по частоте нарушения функции ВНС.

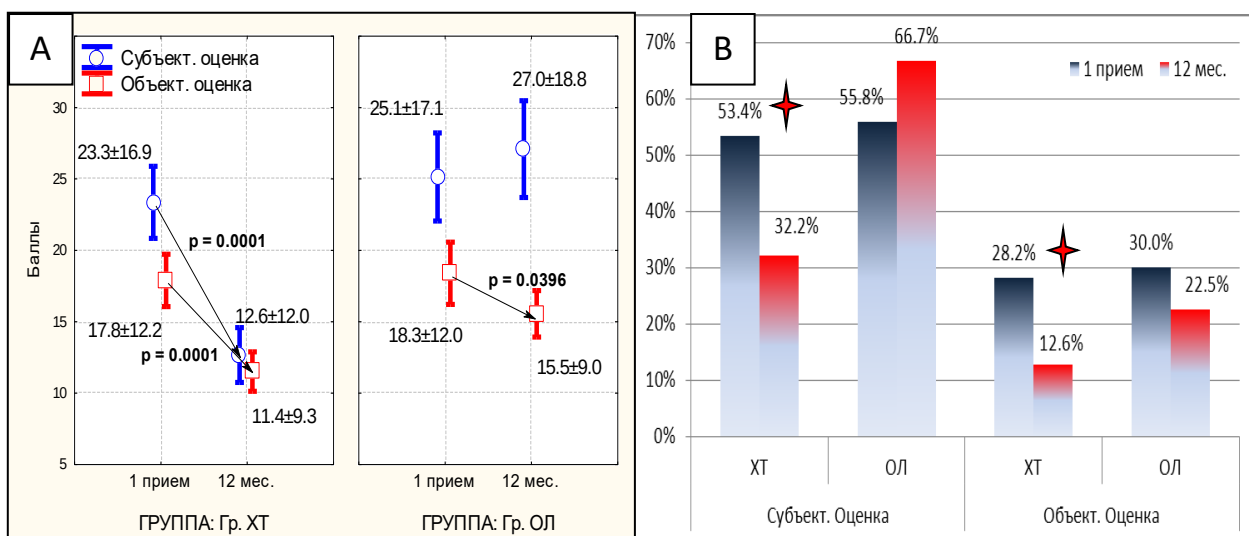


Рисунок 23. Динамика суммарных баллов по данным субъективного и объективного опросов у больных АГ северной группы в зависимости от режима лечения (А); Динамика частот НФВНС по данным опросников в зависимости от режима лечения (Б). Примечание: p – уровень значимости различий между 1 и заключительным приемами.

По результатам как субъективной, так и объективной оценки в группе ХТ частота дисфункции ВНС значимо снизилась с 53,4% (93 чел.) до 32,2% (56 чел.). Необходимо отметить улучшение на фоне ХТ качества ночного сна, улучшение работоспособности, уменьшение лабильности АД. В обеих группах уменьшилась метеолабильность.

Прием лизиноприла в режиме ХТ уменьшил частоту жалоб на вегетативные изменения в виде повышенной потливости кожных покровов. Прием амлодипина – на качество и быстроту засыпания. Прием бисопролола – на метеолабильность и плохую переносимость жары, духоты, холода.

Наиболее положительное влияние на показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) оказала ХТ лизиноприлом: имело место значимое увеличение показателей BCP (SDNN, SDANN, RMSSD и SDNN5). Амлодипин менее выраженно подействовал на временные характеристики вариабельности

сердечного ритма, значимо увеличив только значения SDNN. Бисопролол значимо ухудшил показатели ВСР, как в режиме хронотерапии, так и в режиме «ОЛ» за счет «медикаментозной денервации» работы сердца.

Таким образом, нормализация суточного ритма, устранение признаков внутреннего десинхрониза АД с ЧСС ведет к нормализации (улучшению) показателей ВСР при приеме ИАПФ и БМКК. Прием БАБ независимо от режима лечения способствует потере автономной регуляции ЧСС, вызывая появление ригидного ритма.

В режиме ХТ максимальное уменьшение ММЛЖ имело место у пациентов, принимавших амлодипин, у пациентов, принимавших БАБ и ИАПФ уменьшение ММЛЖ было более умеренным (рис. 24).

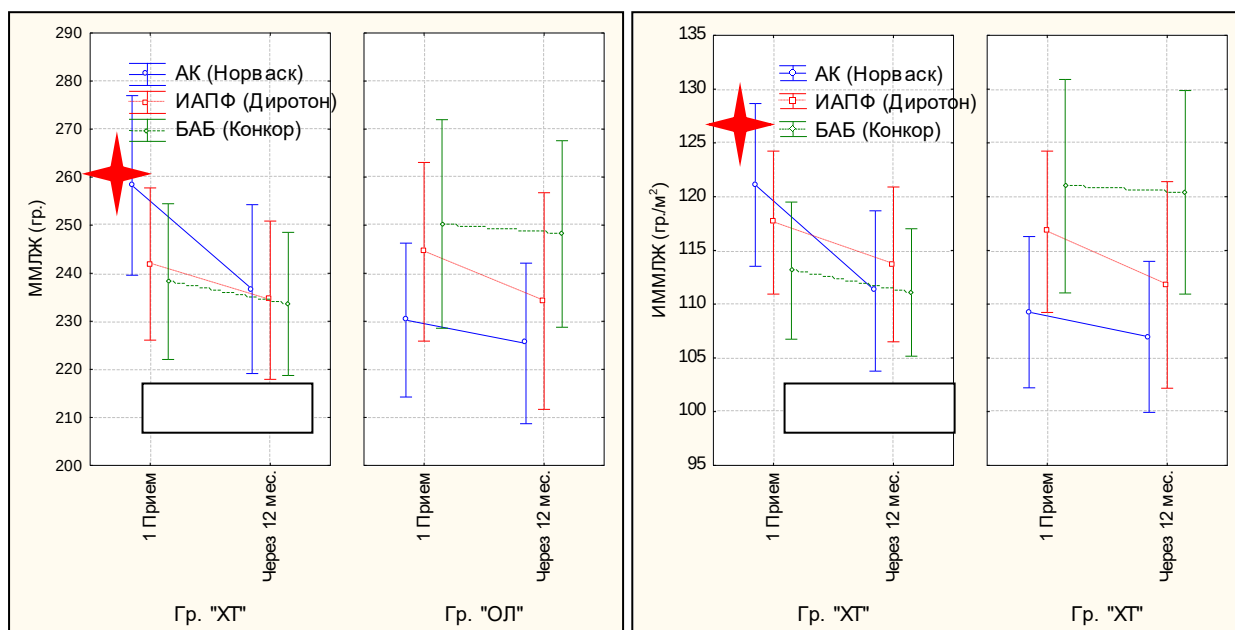


Рисунок 24. Годовая динамика ММЛЖ и ИММЛЖ у пациентов с АГ II ст. северной группы в зависимости от типа лечения и принимаемого ЛС

Примечание: ★ p - уровень значимости различий показателя между 1 приемом и через 12 месяцев лечения

Значимое уменьшение диаметра ЛП наблюдалось на фоне ХТ амлодипина и лизиноприла, препараты практически одинаково влияли на размер ЛП. Бисопролол не повлиял на размер полости ЛП (рис.25).

Низкая приверженность антигипертензивной терапии – одна из проблем лечения АГ в условиях вахты. 12- месячный курс ХТ оказал положительное влияние на комплаентность лечению и достижение целевого уровня АД у 68% больных, в сравнении с обычной терапии (только у 34%).

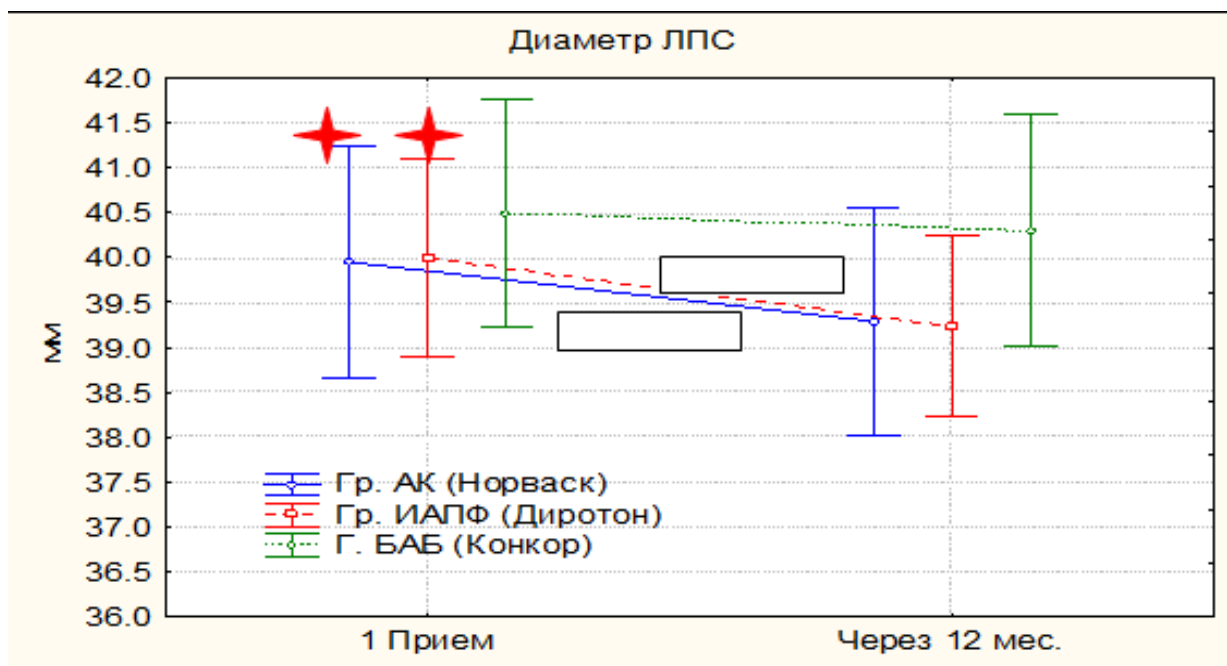


Рисунок 25. Годовая динамика диаметра ЛПС у пациентов с АГ II ст. северной группы в зависимости от принимаемого ЛС. Режим «ХТ»

Примечание: ★ p - уровень значимости различий показателя между 1 приемом и через 12 месяцев лечения.

Таким образом, ХТ у пациентов с АГ в условиях вахты на КС целесообразна, так как направлена на нормализацию нарушенного суточного профиля АД, характеризующегося отсутствием адекватного, физиологического ночного снижения АД (регистрируемый нон-диппинг у 69% пациентов с АГ). Преимущества хронотерапии в сравнении с обычным лечением характеризуются значимой положительной динамикой показателей АД с более тонкой коррекцией суточной динамики и хроноструктуры АД, устранения признаков десинхроноза ритмов на фоне снижения поддерживающих доз, улучшения показателей функции ВНС, структурных и функциональных характеристик сердца, улучшения качества жизни и приверженности лечению.

Глава 11. Обоснование хронотерапевтической стратегии в лечении АГ как фактора персонализированного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска

В основе временной организации деятельности систем организма лежит циркадианная ритмичность. СМАД показывает, что АД также претерпевает 24-часовые изменения, которые характеризуются быстрым подъемом АД спустя 2-3 часа после пробуждения вечером и снижением на 10-20% во время ночного сна. Синхронизированное во времени изменение АД является результатом взаимосвязи многочисленных 24-часовых циклических факторов внешней среды и эндогенных детерминант циркадного ритма [17].

Активное использование СМАД у больных с АГ выявило ряд фенотипов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. Наиболее высокой прогностической ценностью обладают значения ночного АД. Показано, что АД во сне является независимым прогностическим маркером риска ССЗ. Особенности 24-часового паттерна АД, определяемого с помощью СМАД, были изучены в качестве биомаркеров повреждения органов-мишеней, триггеров и факторов риска как ССЗ - стенокардии, тяжелых аритмий, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, так и событий, связанных с цереброваскулярным ишемическим и геморрагическим инсультом [59, 60].

Исследования последовательно подтверждают сильную связь между недостаточным относительным снижением АД во время сна (поддержание 24-часового уровня АД без ночного снижения) и фатальными и нефатальными ССЗ не только у лиц с АГ [61], но и у лиц с нормотензией. [62,63].

Исследования и метаанализы [18, 38] обнаружили, что монотерапия или прием комбинированных препаратов для лечения АГ перед сном, а не после пробуждения, приводит к усиленному снижению среднего АД во время сна и увеличению относительного снижения АД во время сна - двух наиболее значимых прогностических маркеров риска ССЗ [18, 38, 64].

Эти различия во времени приема и терапевтических преимуществах зависят от циркадных ритмов всасывания и элиминации препаратов, снижающих АД, которые взаимосвязаны с различным циклом в течение 24 часов нейроэндокринных и других механизмов регуляции АД [17,18]. Например, активность РААС возрастает или достигает максимума в период ночного сна и снижается до самого низкого уровня перед пробуждением. Соответственно, прием перед сном препаратов, блокирующих рецепторы ангиотензина II (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а также их протестированных комбинаций с блокаторами кальциевых каналов (БКК), приводит к тому, что концентрация препарата наиболее высока во время сна, что совпадает по времени с пиком активности РААС [17].

Большинство рекомендаций по АГ признают значимость ночной АГ [65]. В Европейских рекомендациях также постулируется повышение ССР у пациентов с нон-диппингом [66]. Рекомендации ADA (American Diabetes Association) 2014 г. однозначно предписывают назначение, по крайней мере, одного из антигипертензивных препаратов на ночь пациентам с АГ и сахарным диабетом [67]. Результаты исследования объективно подтвердили приверженность пациентов назначенным схемам лечения [47].

Исследование MAPEC (Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Prediction of Cardiovascular Events and Efficacy of Chronotherapy) было разработано как проспективное рандомизированное открытое слепое исследование с конечной точкой для проверки гипотезы о том, что ХТ артериальной гипертензии перед сном, обеспечивает лучший амбулаторный контроль АД и снижение риска ССЗ, чем обычная терапия, принимаемая после утреннего пробуждения [68,69].

Терапия перед сном, по сравнению с терапией после пробуждения, приводила к значительно более низкому скорректированному общему показателю ЧСС и основных сердечно-сосудистых событий (совокупность

смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и ишемического и геморрагического инсульта) [70].

Исследование МАРЕС не только подтверждает, что среднее САД во сне является наиболее значимым независимым прогностическим маркером заболеваемости ССЗ на основе СМАД, но и подтверждает снижение риска ССЗ как у взрослых пациентов из общей популяции с АГ, так и у более уязвимых пациентов, у которых диагностированы диабет 2 типа [71], ХБП [52] и резистентная артериальная гипертензия [72].

Roush et al., сравнили результаты вышеприведенных исследований, в которых тестируемые активные лекарства от гипертонии всегда принимались вечером / перед сном, с результатами 147 клинических испытаний более раннего метаанализа, в которых лекарства от гипертонии всегда принимались утром, обнаружили значительное 48%-ное снижение относительного риска развития ССЗ с терапевтическим подходом "вечер / время отхода ко сну против утреннего"[21,73].

Вместе с тем, в 2022г. были доложены результаты исследования TIME, которое предлагает ответ в вопросе, применять ли хронотерапевтический подход к пациентам с АГ. TIME- крупное проспективное тщательно спланированное РКИ с параллельными группами, включавшее 21104 пациента. Медиана периода наблюдения составила 5,2 года. Первичной конечной точки являлась сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу нефатального ИМ или инсульта. Не было выявлено преимуществ вечернего приема лекарств по сравнению с утренним в отношении первичной конечной точки. Однако этот вывод может быть справедлив не для всех пациентов. Исследования с ограниченным числом участников показали очевидную пользу ночного приема (и, следовательно, большее терапевтическое снижение АД) у определенных групп пациентов, таких как пациенты с апноэ во сне, не дипперы и пациенты с ночной гипертензией [74], именно такая АГ наблюдается у пациентов в условиях КС.

Глава 12. Задания для оценки знаний

12.1. Ситуационные задачи

Клинический пример №1.

Пациент: П., возраст 50 лет. Жалобы на периодические головные боли.

Ночной сон – удовлетворительный. Обычное время засыпания 22:00, пробуждения 6:00 – 6:30. Северный стаж – 18 лет, стаж вахты 18 лет. Профессия – инженерно-технический работник (ИТР), режим вахты «1:1», тип вахты - межрегиональная вахта «МРВ» (Москва). АГ в анамнезе 3 года с эпизодами повышения АД 170\105 мм рт ст., регулярно АГТ не получал. По данным ЭхоКГ (рис. 26А) – признаки концентрической ГЛЖ (ММЛЖ = 257,3 грамм, ИММЛЖ = 132,6 гр/ м²). УЗИ брахиоцефальных артерий – утолщение комплекса «интима-медиа» (КИМ) до 1.0 – 1.1 мм. (рис. 26 Б). ТМЭМ – тест отрицательный, ТФН высокая. Уровень потребления О₂ – 13,4 МЕ.

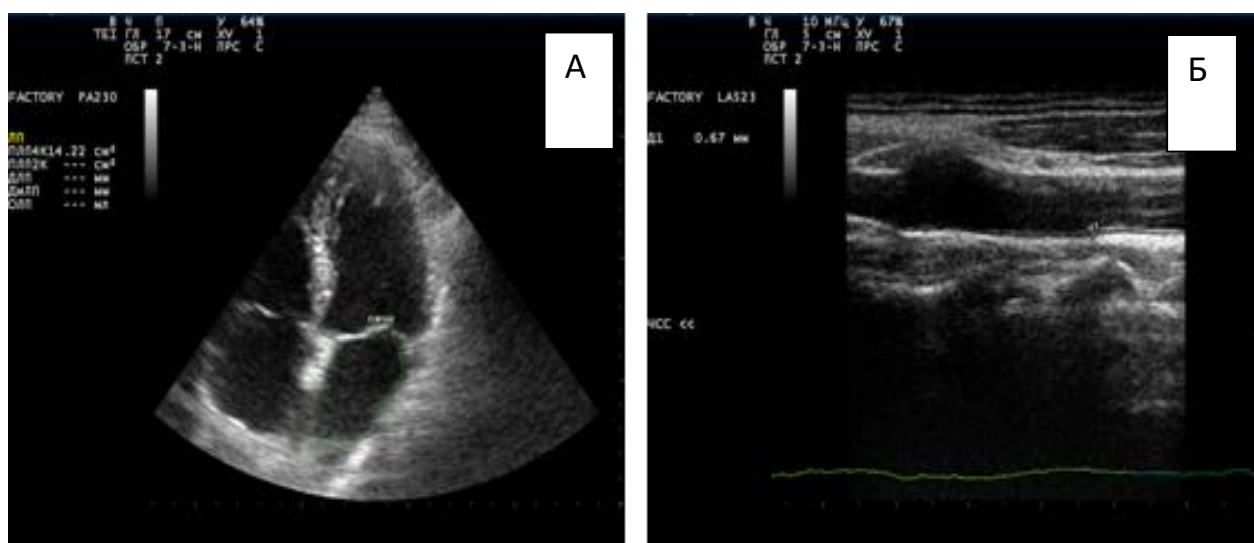
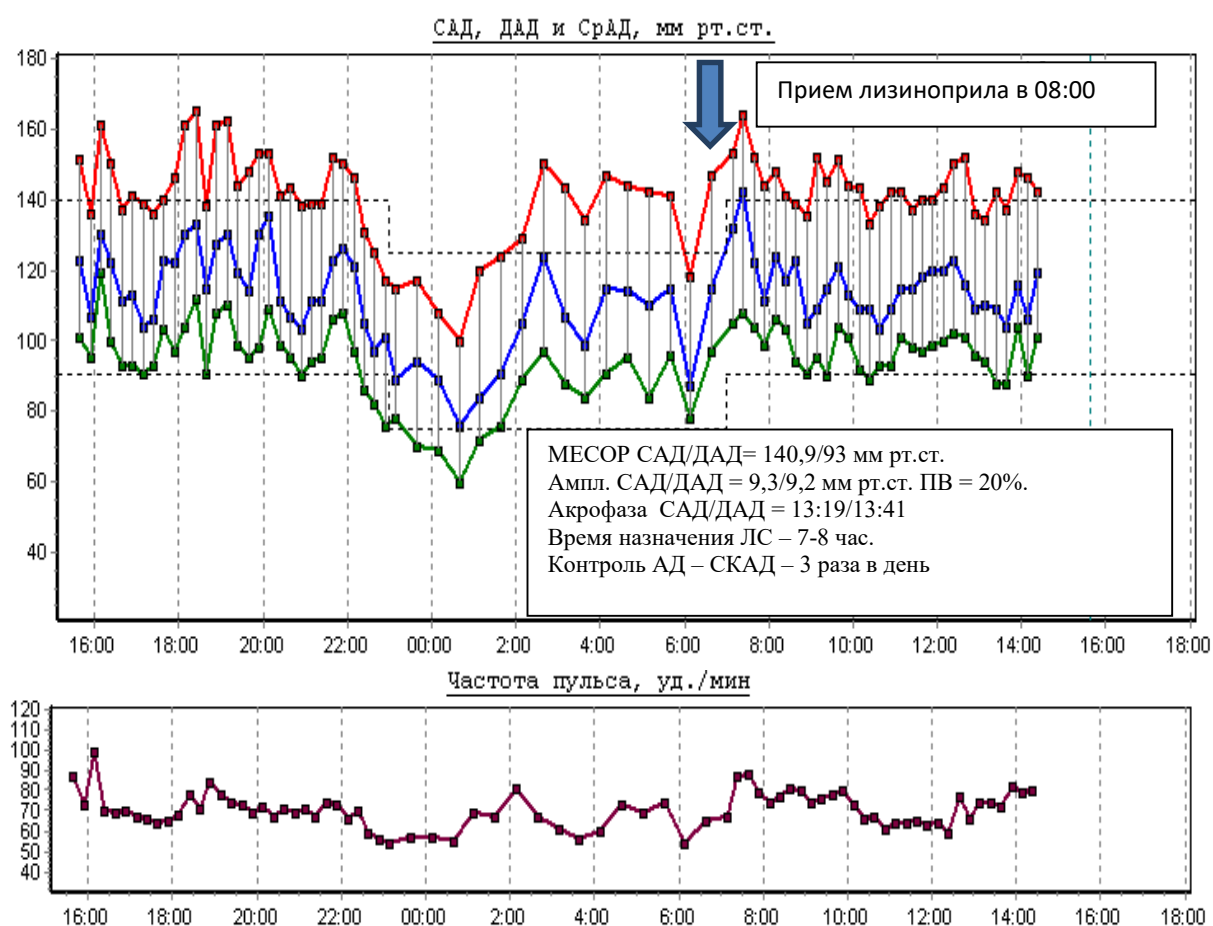


Рисунок 26. Данные ЭХОКГ и УЗИ брахиоцефальных артерий п. П, 56 лет



Дневные часы (07:00 – 23:00). Число измерений: 60

Среднее САД	144 мм рт.ст.	повышенное (≥ 140)
Среднее ДАД	98 мм рт.ст.	повышенное (≥ 90)
Индекс времени САД	67 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Индекс времени ДАД	92 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Вариаб. САД	9 мм рт.ст.	норма (< 15)
Вариаб. ДАД	8 мм рт.ст.	норма (< 14)

Ночные часы (23:01 – 06:59). Число измерений: 16

Среднее САД	130 мм рт.ст.	повышенное (≥ 125)
Среднее ДАД	83 мм рт.ст.	повышенное (≥ 75)
Индекс времени САД	62 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Индекс времени ДАД	73 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Вариаб. САД	16 мм рт.ст.	повышенное (≥ 15)
Вариаб. ДАД	11 мм рт.ст.	норма (< 12)

Среднее пульсовое АД: **47 мм рт.ст., возм. повышенное (46 ... 53)**

Степень ночного снижения САД: **10%, диспер (10% ... 20%)**

Степень ночного снижения ДАД: **15%, диспер (10% ... 20%)**

Рисунок 27. Данные СМАД пациента П., 52г.

Задание:

- 1) Определить тип СПАД и хронотип АГ
- 2) Назначить оптимальный АГП
- 3) Рассчитать время приема препарата

Ответ:

1) По данным стандартного анализа СМАД СПСАД и ДАД – «dipper» / «dipper». СИСАД = 10%, СИДАД = 15%. Тип СП «dipper». Хронотип «МЕЗОР АГ». Акрофаза суточного ритма определяется на 14:00 часов.

2) Назначен лизиноприл 10 мг/сутки.

3) Время приема: 7 – 8 часов утра, за 6 -7 часов до наступления акрофазы суточного ритма АД. Самоконтроль АД 3 раза в день. В результате ХТ получено значимое снижение МЕЗОРов АД с 144/98 мм рт.ст. до 122/79 мм рт.ст. с сохранением суточного профиля АД и положения акрофаз суточных ритмов САД, ДАД и ЧСС. Утреннее назначение лизиноприла позволило не только снизить АД, но и «нормализовать» суточный профиль АД, улучшить хроноструктуру ритма АД, увеличив амплитудные характеристики суточного ритма АД с 9,3/9,2 мм рт.ст. до 15,0/18,0 мм рт.ст., процентный вклад (ПВ) суточных ритмов САД /ДАД до 26%. В итоге получен ХТП суточного ритма АД «нормотония». Данные СМАД в динамике показаны на рис. 28. По данным стандартного анализа СМАД в динамике на фоне ХТ отмечено увеличение СИСАД и СИДАД до 13%/18%, уменьшение параметров суточной вариабельности АД с 9/8 мм рт.ст. до 8/6 мм рт.ст. в дневные часы и с 16/11 мм рт.ст. до 12/11 мм рт.ст. в ночные часы. В динамике улучшение самочувствия в виде прекращения головных болей.

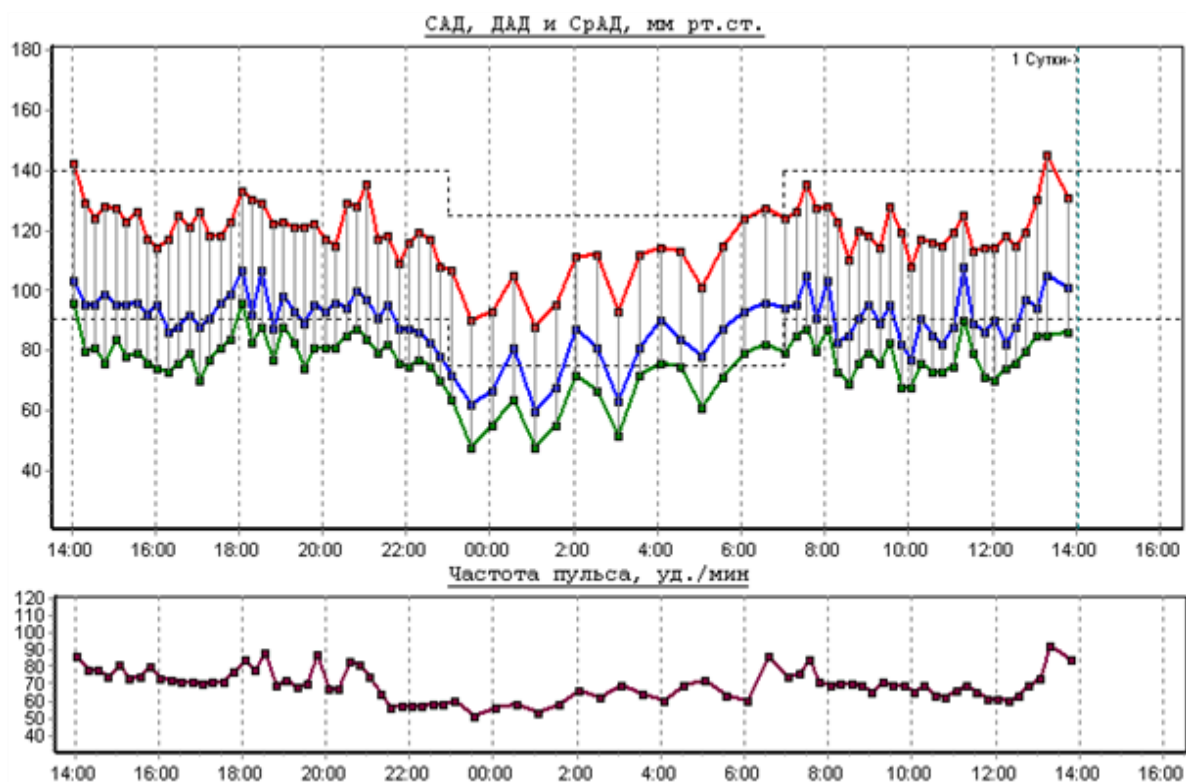


Рисунок 28. Данные СМАД в динамике на фоне ХТ лизиноприлом пациента П., 50 лет

Клинический пример №2.

Пациент: И., возраст 48 лет. Жалобы на частые головные боли. Ночной сон неглубокий с частыми пробуждениями, длительный период засыпания. Обычное время засыпания 23:00, пробуждения 7:00 – 7:30. Северный стаж – 11 лет, стаж вахты 11 лет. Профессия – водитель, режим вахты «1:1», тип вахты «МРВ» (Москва). АГ в анамнезе 6 лет с эпизодами повышения АД максимально 175\105 мм рт. ст, ситуационно принимал капотен 25 мг. По данным ЭхоКГ (рис. 29Б) – признаки концентрической ГЛЖ (ММЛЖ = 268,4 грамма, ИММЛЖ = 135,6 гр/ м²). ЭКГ – вариант нормы. УЗИ брахиоцефальных артерий (рис. 29А) – диффузный нестенозирующий атеросклероз БЦА. Гемодинамически – незначимые кальцинированные АСБ в просветах бифуркаций обеих ОСА (ближе к устьям ВСА). Стеноз слева менее 20%, справа до 30% без формирования стенотического паттерна кровотока.



Рисунок 29. Данные ЭХОКГ и УЗИ брахиоцефальных артерий п. И, 48 лет

ТМЭМ – тест отрицательный, ТФН высокая. Уровень потребления O_2 – 9,9 МЕ. Данные СМАД представлены на рисунке 30.

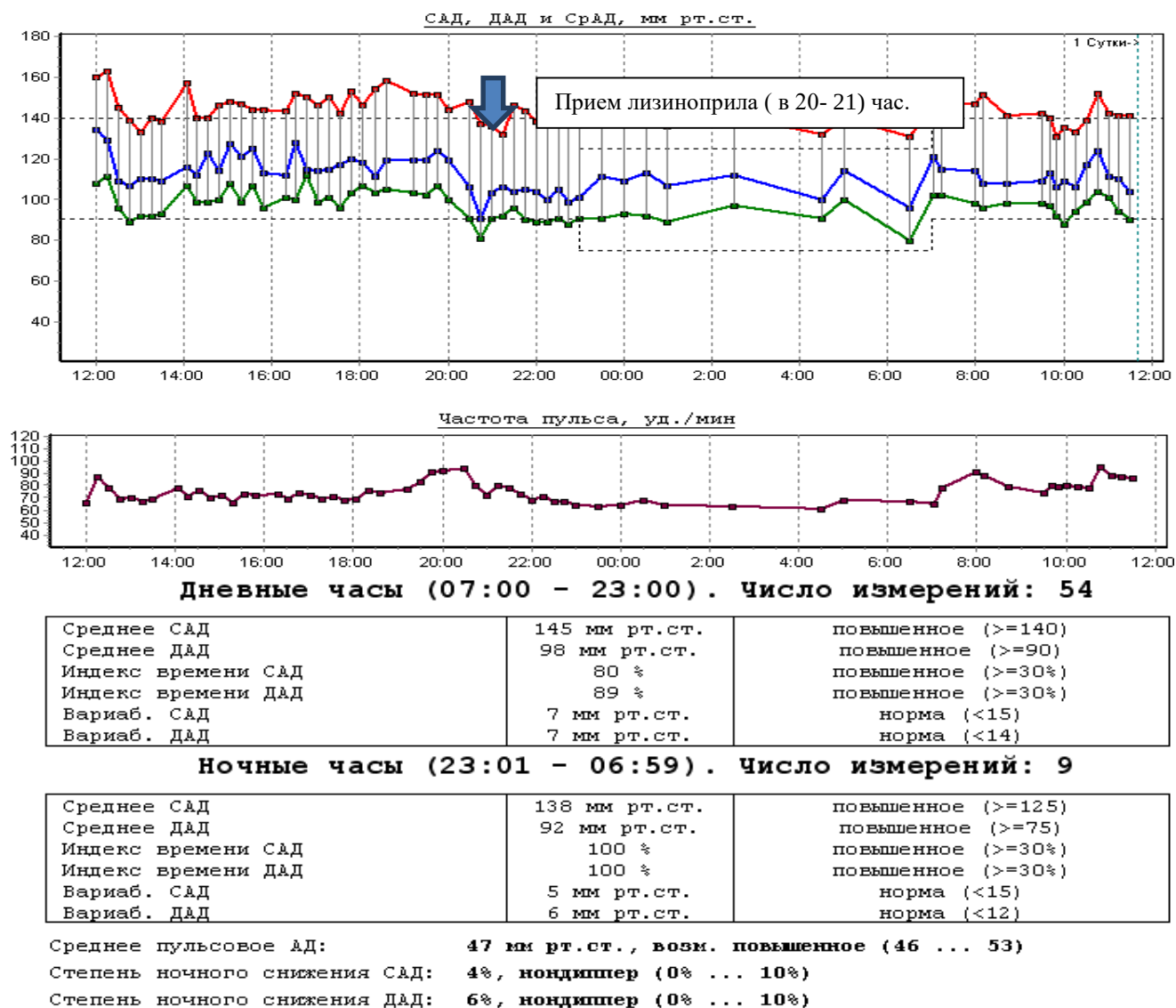


Рисунок 30. Данные СМАД пациента И., 48 лет

Задание:

- 1) Определить тип СПАД и хронотип АГ
- 2) Назначить оптимальный АГП
- 3) Рассчитать время приема препарата

Ответ:

1) Суточный профиль у пациента соответствует «non dipper» на основании значений СИСАД и ДАД, равных 4 и 6%. По данным хроноанализа у пациента диагностирована «апериодическая АГ» на основании низких значений амплитуд (2 и 3 мм рт.ст.), невозможности определения положения акрофаз ритмов АД и увеличения МЕЗОРов до 143/97 мм рт.ст.

2) Пациенту назначен лизиноприл в режиме ХТ в дозе 10 мг/сутки.

3) Применен метод ХТ навязывания ритма. Время приема – вечерние часы: 19 – 20 часов вечера. Самоконтроль АД 3 раза в день. Контрольный СМАД через 14 дней с коррекцией времени приема лизиноприла для формирования суточного ритма и определения положения акрофазы суточного ритма АД.

В результате ХТ лизиноприлом получено значимое снижение МЕЗОРов АД с 143/97 мм рт.ст. до 126/85 мм рт.ст. с нормализацией суточного профиля АД до уровня «dipper» и стабилизации положения акрофаз суточных ритмов САД, ДАД и ЧСС – 14-15 часов. Вечернее назначение лизиноприла позволило не только снизить АД, но и «нормализовать» суточный профиль АД, увеличив амплитудные характеристики суточного ритма АД с 2/3 мм рт.ст. до 12/11 мм рт.ст. и процентный вклад (ПВ) суточных ритмов САД /ДАД с 4% до 16%.

По данным стандартного анализа СМАД в динамике отмечено увеличение СИСАД и СИДАД до 14%/12% без изменения параметров

суточной вариабельности АД. В динамике – значительное улучшение самочувствия в виде прекращения головных болей, улучшение ночного сна.

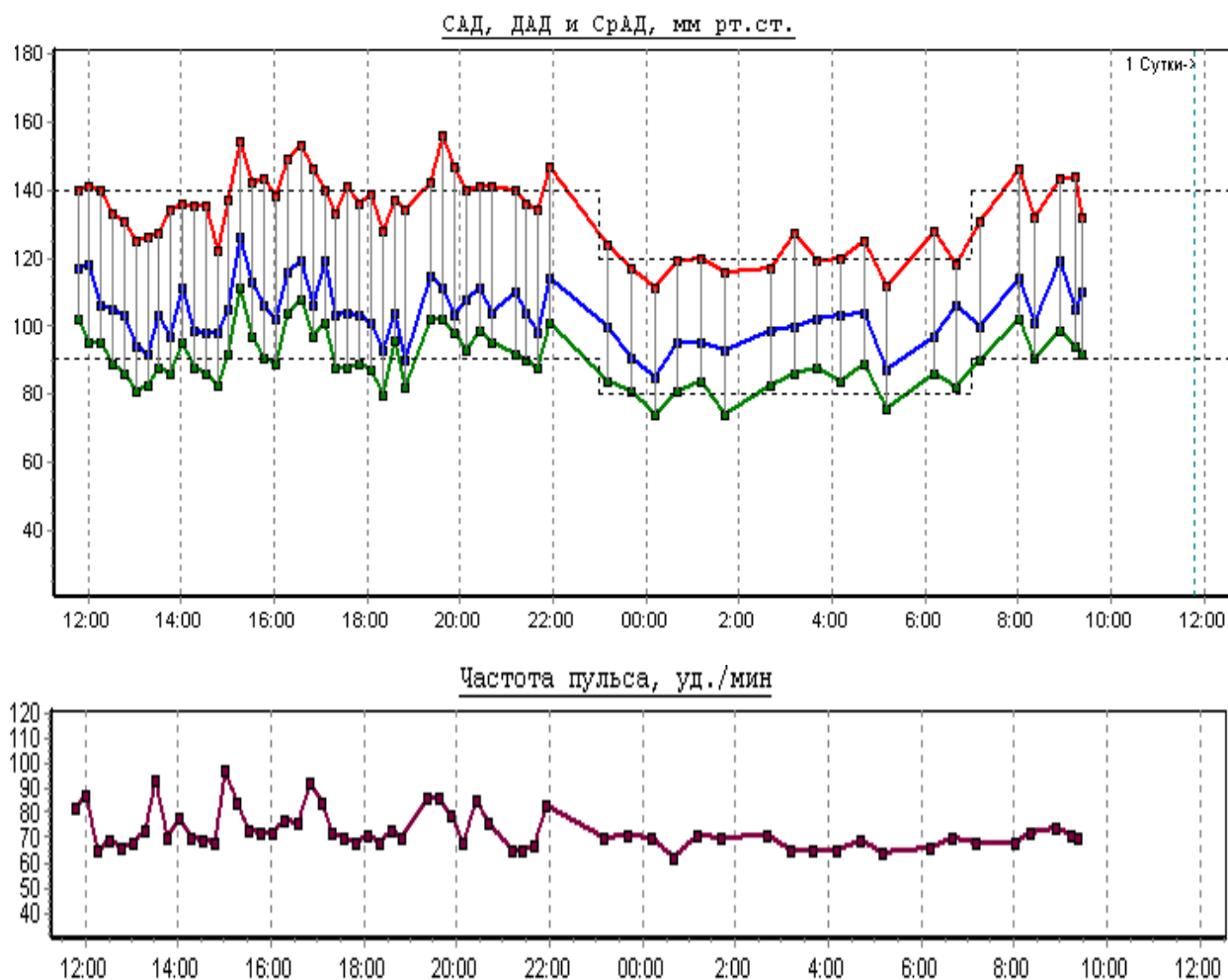
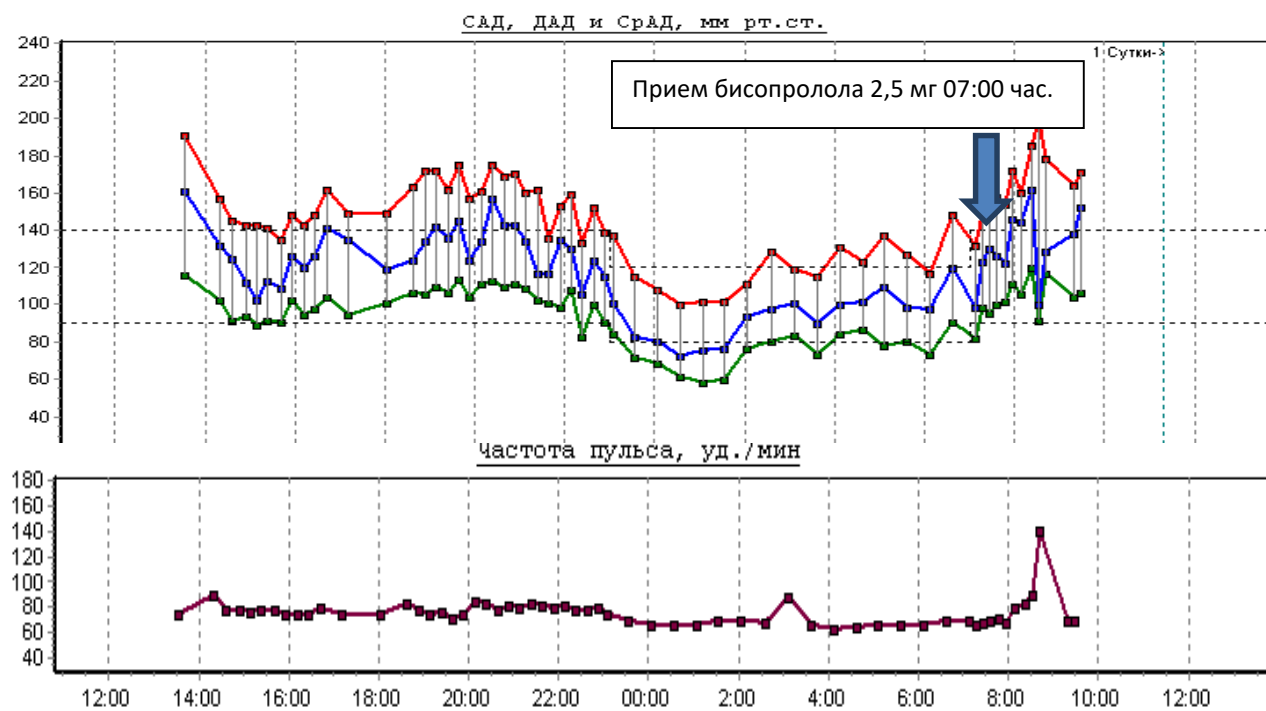


Рисунок 31. Плесограммы суточного ритма АД пациента И., 48 лет на фоне ХТ лизиноприлом

Клинический пример №3.

Пациент: Г, возраст 45 лет. Жалобы на повышенную тревожность, раздражительность. Ночной сон – удовлетворительный, глубокий, без пробуждений, с коротким периодом засыпания. Обычное время засыпания 22:00, пробуждения 6:00 – 6:30. Северный стаж – 8 лет, стаж вахты 8 лет. Профессия – ИТР, режим вахты «2:1», тип вахты «МРВ» (Москва). АГ в анамнезе 4 года с повышением АД 160/90 мм рт. ст, регулярную АГТ не получал. Данные СМАД представлены на рисунке 32.



Дневные часы (07:00 – 23:00) . Число измерений: 43

Среднее САД	158 мм рт.ст.	повышенное (≥ 140)
Среднее ДАД	102 мм рт.ст.	повышенное (≥ 90)
Индекс времени САД	92 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Индекс времени ДАД	95 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Вариаб. САД	15 мм рт.ст.	повышенное (≥ 15)
Вариаб. ДАД	9 мм рт.ст.	норма (< 14)

Ночные часы (23:01 – 06:59) . Число измерений: 16

Среднее САД	120 мм рт.ст.	повышенное (≥ 120)
Среднее ДАД	76 мм рт.ст.	возм. повышенное (75 ... 80)
Индекс времени САД	52 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Индекс времени ДАД	39 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Вариаб. САД	14 мм рт.ст.	норма (< 15)
Вариаб. ДАД	10 мм рт.ст.	норма (< 12)

Среднее пульсовое АД: **53 мм рт.ст., возм. повышенное (46 ... 53)**

Степень ночного снижения САД: **24%, гипердишпер ($\geq 20\%$)**

Степень ночного снижения ДАД: **25%, гипердишпер ($\geq 20\%$)**

Рисунок 32. Данные СМАД пациента Г., 45 лет

По данным ЭхоКГ (рис.33.Б) – признаки концентрического ремоделирования (ММЛЖ = 253,1 грамма, ИММЛЖ = 109,8 гр/ м²). ЭКГ – вариант нормы. УЗИ брахиоцефальных артерий (рис. 33.А) – структурной патологии магистральных артерий брахиоцефальной системы нет.

ТМЭМ – тест отрицательный, ТФН высокая. Уровень потребления кислорода – 9,0 МЕ.



Рисунок 33. Данные ЭхоКГ и УЗИ брахиоцефальных артерий пациента Г., 45 лет

Задание:

- 1) Определить тип СПАД и хронотип АГ
- 2) Назначить оптимальный АГП
- 3) Рассчитать время приема препарата

Ответ:

1) По данным СМАД (рис. 33) у пациента определяется суточный профиль «over dipрег» на основании значений СИСАД и СИДАД, равных 24 и 25%. По данным стандартного анализа СМАД АД днем – 158/102 мм рт.ст., ночью – 115/76 мм рт.ст. СИСАД = 24%, СИДАД = 25%. Увеличение дневной ВСАД до 15 мм рт.ст. Увеличение параметров утреннего подъема АД: ВУПСАД/ДАД – 82/46 мм рт.ст., СУПСАД/ДАД – 34/20 мм рт.ст./час. Хроноанализ показал увеличение амплитуд суточных ритмов САД и ДАД до 24 и 26 мм рт.ст., частичное увеличение МЕЗОРа САД и ДАД за счет дневных часов. На основании этого была диагностирован СПАД «амплитудная АГ». Акрофаза суточного ритма АД смещена на 09:00 часов.

2) Назначен бисопролол 2,5 мг/сутки.

3) Время приема – утренние часы: 6 – 7 часов утра за 3 часа до наступления акрофазы суточного ритма АД. Самоконтроль АД 3 раза в день.

Контрольный СМАД через 14 дней. В результате ХТ получено значимое снижение МЕЗОРов АД с 148/96 мм рт.ст. до 122/82 мм рт.ст. за счет снижения дневного АД с 158/102 до 125/90 мм рт.ст. без значимого влияния на ночные цифры АД. В результате была получена нормализация суточного профиля САД до уровня «dipper» (СИСАД = 17%) и положения акрофаз суточных ритмов САД, ДАД и ЧСС – с раннего сдвига (09:00 часов) до нормального: 14-15 часов (рис. 34).

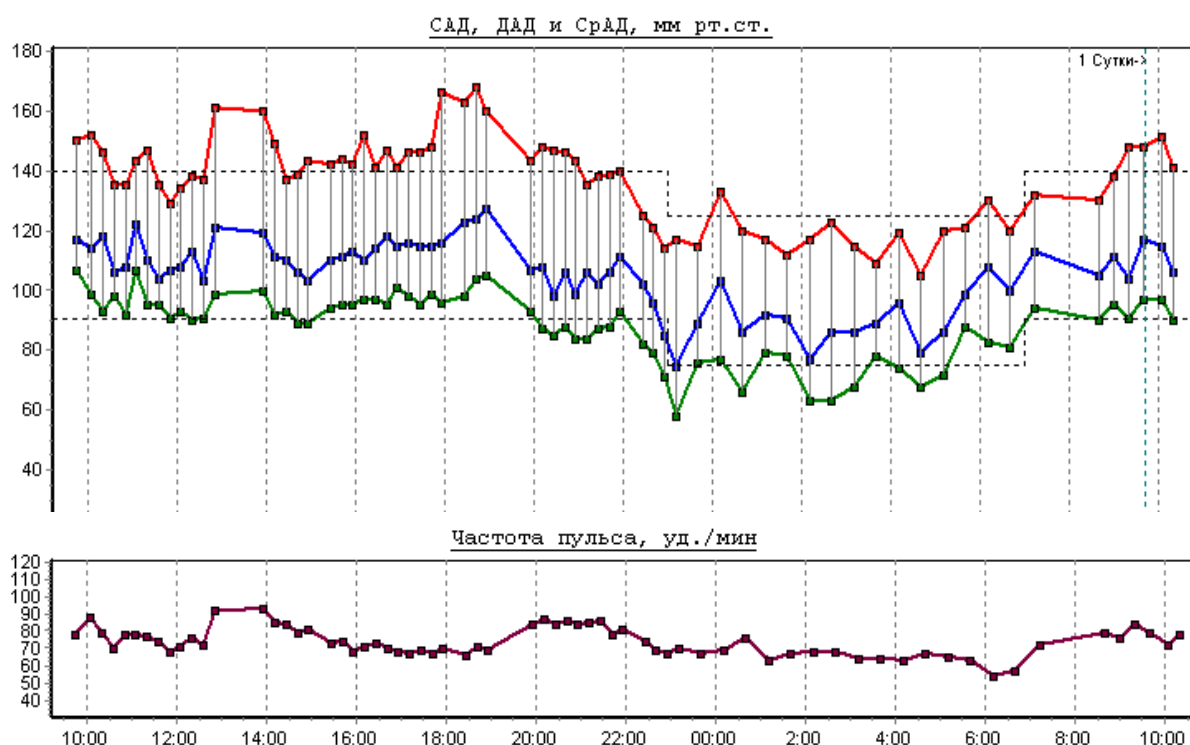


Рисунок 34. СМАД в динамике на фоне ХТ бисопрололом, пациент Г., 45 лет

Утреннее назначение бисопролола позволило снизить дневное АД и «нормализовать» хронобиологические характеристики суточного ритма АД: уменьшить амплитуды суточных ритмов АД с 24/26 мм рт.ст. до 17/21 мм рт.ст. и ПВ суточных ритмов САД /ДАД с 44% до 26%. По данным стандартного анализа СМАД отмечено уменьшение СИСАД и СИДАД до 17%/18%, снижение суточной вариабельности АД. Также наблюдалась нормализация параметров утреннего подъема АД: значимое уменьшение

ВУПСАД/ДАД с 82/46 мм рт.ст. до 45/39 мм рт.ст., и СУПСАД/ДАД с 34/20 мм рт.ст./час до 12/9 мм рт.ст./час. Итоговый ХТП суточного ритма АД – «МЕЗОР АГ». В динамике – значительное улучшение самочувствия в виде прекращения головных болей, уменьшение эпизодов появления тревожности, раздражительности.

Клинический пример №4.

Пациент М., возраст 52 года. Жалобы на выраженную метеолабильность, сонливость днем и бессонницу ночью в первые 6-7 дней после прилета (отлета с вахты). Ночной сон неудовлетворительный, поверхностный с редкими пробуждениями, длительным периодом засыпания. Обычное время засыпания 22:00, пробуждения 6:00 – 6:30. Северный стаж – 12 лет, стаж вахты 11 лет. Профессия – водитель, режим вахты «1:1», тип вахты «МРВ» (Москва). АГ в анамнезе 10 лет с повышением АД 180\105 мм рт. ст., предыдущее лечение нерегулярное, прием АГП только при ухудшении самочувствия. По данным ЭхоКГ (рис. 35А) – признаки концентрической ГЛЖ (ММЛЖ = 264,3 грамма, ИММЛЖ = 130 гр/ м²), ЭКГ признаки ГЛЖ. УЗИ БЦА (рис. 35.Б) – незначительные возрастные изменения магистральных артерий брахиоцефальной системы в виде недостаточной дифференцировки КИМ на слои, повышенной эхонеоднородности стенок. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку нет. ТМЭМ – тест отрицательный, ТФН высокая. Уровень потребления О₂ – 13,4 МЕ.

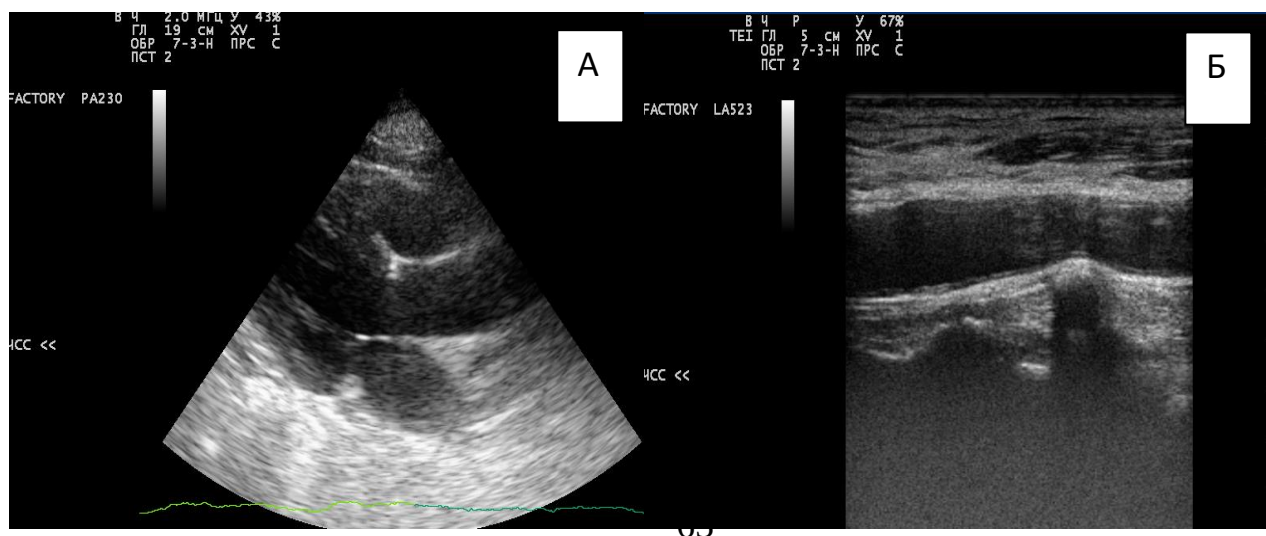
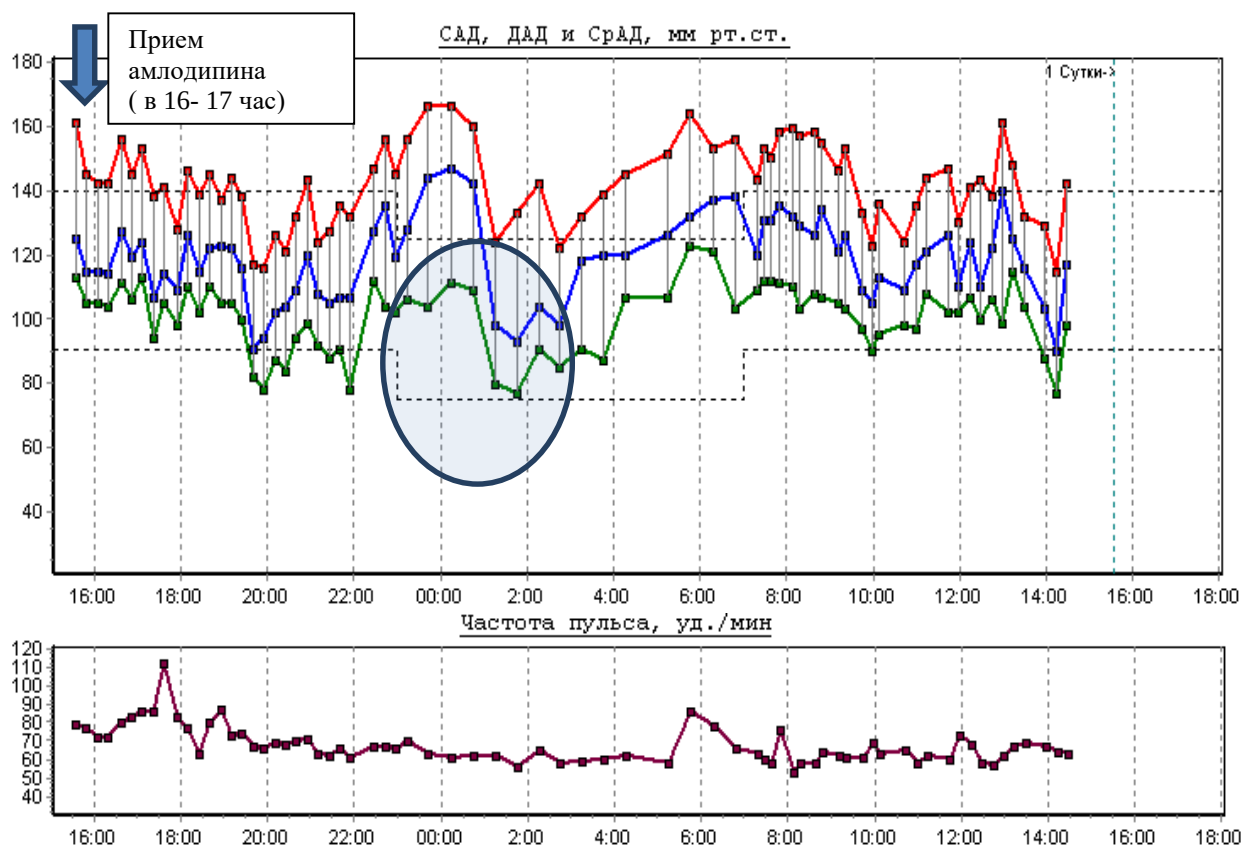


Рисунок 35. Данные ЭхоКГ и УЗДГ МАГ пациента М.52 года



Дневные часы (07:00 – 23:00). Число измерений: 56

Среднее САД	141 мм рт.ст.	повышенное (≥ 140)
Среднее ДАД	101 мм рт.ст.	повышенное (≥ 90)
Индекс времени САД	54 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Индекс времени ДАД	85 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Вариаб. САД	12 мм рт.ст.	норма (< 15)
Вариаб. ДАД	10 мм рт.ст.	норма (< 14)

Ночные часы (23:01 – 06:59). Число измерений: 15

Среднее САД	147 мм рт.ст.	повышенное (≥ 125)
Среднее ДАД	100 мм рт.ст.	повышенное (≥ 75)
Индекс времени САД	96 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Индекс времени ДАД	100 %	повышенное ($\geq 30\%$)
Вариаб. САД	15 мм рт.ст.	норма (< 15)
Вариаб. ДАД	14 мм рт.ст.	повышенное (≥ 12)

Среднее пульсовое АД: **41 мм рт.ст., норма (< 46)**
 Степень ночного снижения САД: **-5%, найтпикер ($< 0\%$)**
 Степень ночного снижения ДАД: **1%, нондишпер (0% ... 10%)**

Рисунок 36. Данные СМАД пациента М., 52 года

Задание:

- 1) Определить тип СПАД и хронотип АГ
- 2) Назначить оптимальный АГП
- 3) Рассчитать время приема препарата

Ответ:

1) По данным стандартного анализа СМАД СПСАД и ДАД определяется как «night peaker». Увеличение средних значений АД днем до 142/100 мм рт.ст., ночью – до 148/102 мм рт.ст. СИСАД = -5%, СИДАД = -1%. Вариабельность ВСАД/ВДАД днем: 12/10 мм рт.ст., ночью: 15/14 мм рт.ст. По данным хронобиологического анализа положение акрофазы суточного ритма АД смещено на 00 часов. На основании этого у пациента диагностирована «МЕЗОР – фазовая АГ».

2) Назначен амлодипин в дозе 10 мг/сутки.

3) Время приема – вечерние часы: 17 – 18 часов, за 6 -7 часов до предполагаемого наступления акрофазы. Самоконтроль АД 3 раза в день. Контрольный СМАД через 14 дней. В результате хронотерапии получено снижение МЕЗОРов АД с 146/100 мм рт.ст. до 122/82 мм рт.ст. за счет снижения дневного АД с 149/102 до 124/85 мм рт.ст. и ночного АД с 147/100 мм рт.ст. до 121/84 мм рт.ст.

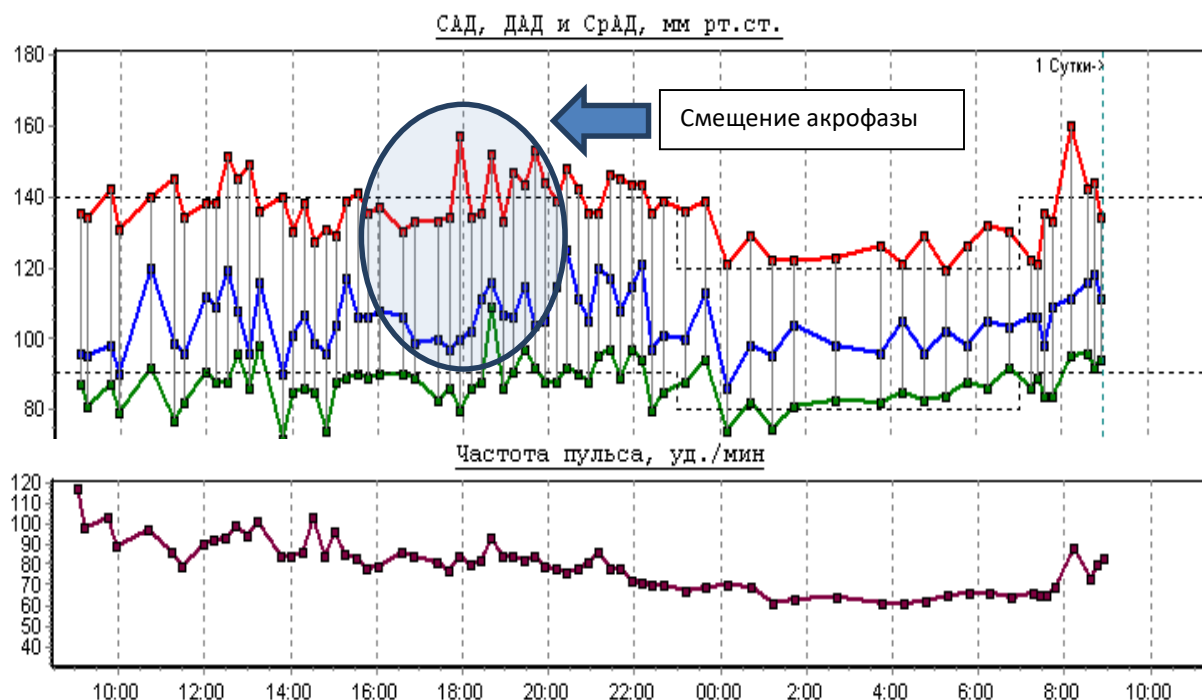


Рисунок 37. Динамика показателей СМАД пациента М., 52 года.

Хронотерапия привела к частичной нормализации суточного профиля САД до уровня «non dipper» (СИСАД/ДАД = 9/5%) и смещению положения акрофаз суточных ритмов САД, ДАД и ЧСС – с ночного периода (0 часов) до вечернего: 18 - 19 часов (рис. 37). Таким образом, вечернее (фаза – зависимое) назначение амлодипина позволило снизить дневные и ночные значения АД, и частично «нормализовать» хронобиологические характеристики суточного ритма АД: незначительно увеличить амплитуды суточных ритмов АД с 4/6 мм рт.ст. до 7/6 мм рт.ст. и ПВ суточных ритмов САД /ДАД с 14% до 16%. По данным стандартного анализа СМАД отмечено увеличение СИСАД и СИДАД, снижение суточной вариабельности АД (с 12/10 до 8/6 мм рт.ст., днем и с 10/8 до 6/6 мм рт.ст., ночью.). С целью усиления гипотензивного эффекта возможен дополнительный прием моксонидина в вечерние часы. В динамике – улучшение самочувствия в виде уменьшения частоты появления головных болей, улучшения качества ночного сна. В итоге был получен ХТП суточного ритма АД «МЕЗОР АГ».

12.2. Контрольные вопросы

Основные положения биоритмологии:

1. *Дайте определение биологического ритма и его основных параметров: акрофазы, амплитуды, периода.*
2. *Что такое «внутренняя временная структура» организма? В каких взаимоотношениях находятся различные биологические ритмы организма?*
3. *Что такое «десинхроноз»? Причины его возникновения. Может ли десинхроноз сам быть причиной заболевания?*
4. *Где находятся «биологические часы»? Каков их предположительный молекулярный механизм?*
5. *Дайте понятие мультиосцилляторной модели биологических ритмов.*

6. *Расскажите о нейроэндокринной регуляции внутренней временной структуры биологических ритмов.*

Теоретические предпосылки и принципы хронотерапии

1. *Что является предметом изучения хрономедицины и ее основных разделов: хронопатологии, хронодиагностики, хронопрофилактики, хронофармакологии.*
2. *С чем связаны различия в эффектах лекарственных препаратов, применяемых в разные фазы биологических ритмов?*
3. *Дайте определение хронотерапии.*
4. *Какие виды хронотерапии выделяются в зависимости от методического подхода к подбору оптимального времени применения лекарственных средств? Охарактеризуйте их.*
5. *На каких принципах базируется метод хронотерапии АГ.*
6. *Перечислите основные хронотерапевтические исследования по АГ и их основные результаты.*

Хронотерапия артериальной гипертензии на Крайнем Севере

1. *Дайте понятие о хронобиологии АД.*
2. *Перечислите основные принципы хронобиологического анализа АД и его преимущества по сравнению с методом СМАД.*
3. *Перечислите основные хроно типы повышенного АД.*
4. *С чем связана целесообразность и необходимость применения метода хронотерапии АГ на Крайнем Севере.*
5. *На каком принципе проводится расчет времени приема АГП, определяющий персонализированный подход к хронотерапии АГ.*
6. *В чем состоят преимущества хронотерапевтического подхода к лечению АГ на Крайнем Севере.*

Заключение

Артериальная гипертензия - хроническое заболевание и поддающийся модификации фактор риска, который больше всего влияет на смертность в мире. Ночное снижение АД менее чем на 10% определяется как фенотип АГ без диппера (non dipper), который связан с более высоким сердечно-сосудистым риском и является наиболее чувствительным предиктором ССЗ.

Артериальная гипертензия в условиях КС и работы вахтовым методом относится к особой категории гипертензий: только у 30% пациентов регистрируется нормальный суточный ритм АД с ночным диппингом, у 40% пациентов с АГ отсутствует снижение АД в ночное время (non dipper) на фоне нарушения хроноструктуры с низкой мощностью и стабильностью суточного ритма АД, у 30% пациентов с АГ суточный ритм АД отсутствует (низкая достоверности 24-х часовой периодики и преобладание ультрадианных гармоник (шума) в суточном спектре) и выражается в суточном профиле (non dipper и night peaker), что является прямым показанием к применению ХТ. Преимуществом метода ХТ АГ, примененного в данной работе, является расчет времени приема АГП с учетом фенотипа суточного профиля АД, акрофазы суточного ритма и фармакокинетики АГП, что характеризует персонализированный подход к лечению АГ на КС.

Такая стратегия лечения может стать эффективным и экономически выгодным методом в профилактике ССЗ и снижении сердечно-сосудистого риска путем целенаправленного контроля АД в ночное время с помощью простой и недорогой хронотерапевтической стратегии, разумному назначению вечером или перед сном обычных препаратов, снижающих АД.

Список литературы

1. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(8):634-47. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70102-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70102-0).
2. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1923-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6).
3. Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008;371(9623):1513-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
4. Kearney P, Whelton M, Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens. 2004;22:11-9.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
6. Автандилов А.Г., Запесочная И.Л. Особенности течения артериальной гипертензии в северных регионах страны. Клиническая медицина. 2008. Т. 86, № 5. С. 42-44.
7. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Клинические аспекты полярной медицины. М.: Медицина, 1986. 206 с.
8. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Симонян А.А. и др. Артериальная гипертензия в условиях вахты в Арктике: особенности взаимосвязей

- жесткости артерий с маркерами воспаления и некоторыми метаболическими факторами риска. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5167. doi:10.15829/1560-4071-2023-5167. EDN BDZIFO.
9. Кривошеков, С.Г., Охотников С.В. Производственные миграции и здоровье человека на Севере. Монография. Издательство: СО РАМН (Новосибирск), 2000. 118 с.
 10. Ежов С.Н., Кривошеков С.Г. Хронорезистентность, биоритмы и функциональные резервы организма в фазах десинхроноза при временной адаптации. Бюлл. СО РАМН, Т. 114, 2004. № 4. С. 77 – 83.
 11. Агаджанян, Н.А., Хрущев В.Л. Динамика некоторых физиологических показателей человека при вахтовом экспедиционном методе труда в Заполярье. Бюл. СО АМН СССР. 1984. №2. С. 79-83.
 12. Цфасман, А.З., Алпаев Д.В. Циркадная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни (работе в ночное время). М.: «Репроцентр М», 2011. 144 с.
 13. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. Успехи физиологических наук. 2004. № 2. С. 57–72.
 14. Maemura K, Takeda N, R. Nagai R. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases. J. Pharmacol. Sci. 2007. Vol. 103. P. 134–138.
 15. Burnier M, Kreutz R, Narkiewicz K, et al. Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? J Hypertens. 2020;38(8):1396-406. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002532>.
 16. Pucci G, Battista F, Anastasio F, et al. Morning pressor surge, blood pressure variability, and arterial stiffness in essential hypertension. J Hypertens. 2017;35(2):272-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001153>.

17. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):17-30. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.715872>.
18. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res.* 2016;39(5):277-92. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.142>.
19. Costello HM, Johnston JG, Juffre A, et al. Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation. *Physiol Rev.* 2022;102(4):1669-701. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2021>.
20. Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2018;128(6):2157-67. <https://doi.org/10.1172/JCI80590>.
21. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact of sex-ambulatory blood pressure interactions in 10 cohorts of 17312 patients diagnosed with hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2015;33(2):212-20. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000435>.
22. Hansen TW, Li Y, Boggia J. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension.* 2011;57(1):3-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900>.
23. Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, et al. Prognostic Value of a Riser Pattern of Nighttime Blood Pressure in Very Elderly Adults of ≥ 80 Years: A General Practice-Based Prospective SEARCH Study. *Am J Hypertens.* 2020;33(6):520-7. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz197>.
24. Ayala DE, Moyá A, Crespo JJ, et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):99-115. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.701489>.

25. Katafuchi E, Nakayama M, Tanaka S, et al. Comparison of prognostic values of daytime and night-time systolic blood pressures on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *Circ J.* 2017;81(10):1454-62. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0063>.
26. Pio-Abreu A, Moreno H Jr, Drager LF. Obstructive sleep apnea and ambulatory blood pressure monitoring: current evidence and research gaps. *J Hum Hypertens.* 2021;35(4):315-24. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00470-8>.
27. Salles GF, Reboldi 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. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981>.
28. Журавлёв П.С., Зарецкая О.В., Подоплёкин А.О. и др. Арктика в системе международного сотрудничества и соперничества: монография. Сев. (Аркт.) федер. ун-т им. М.В. Ломоносова, Арханг. науч. центр Урал. отделения РАН. Архангельск, 2015. 168 с.
29. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2011. Vol. 171. P. 1090-1098.
30. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet.* 2019;394 (10199):639-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31145-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31145-6).
31. Halberg, F. Chronome: introduction to workshop. Workshop on computer methods on Chronobiology and Chronomedicine: 20th International Congress of Neurovegetative Research. 1992. P. 1 - 4.
32. Inoue I, Shinoda M, Ikeda Y, et al. CLOCK/BMAL1 is involved in lipid metabolism via transactivation of the peroxisome proliferator-activated

- receptor (PPAR) response element. *J. Atheroscler. Thromb.* 2005. Vol. 12. P. 169–174.
33. Бурдин, В.Н., Мотов И.В., Гребенникова В.В. и др. Десинхроноз в нозологии эссенциальной гипертензии. *Современные проблемы науки и образования.* 2008. № 6. С. 125-128.
34. Halberg F, Scheving L, Lucas E, et al. Chronobiology of human blood pressure in the light of static (room-restricted) automatic monitoring. *Chronobiologia.* 1984. Vol.11, № 3. P. 217 - 247.
35. Cugini. P. Chronobiology: Principles and Methods - Medical Semeiology and Methodology. *Annali Istituto Superiore di Sanità.* 1993. Vol. 29. P. 483-500.
36. Lisiots IA, Destourius AS. Home vs ambulatory and damage pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertension.* 2012. Vol. 30. P.1289-1299.
37. Индукаева Е.В., Макаров С.А., Огарков М.Ю. и др. Медико-социальные аспекты приверженности лечению артериальной гипертензии у работников промышленных предприятий. *Системные гипертензии.* 2012. № 2. С. 34 – 37.
38. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, et al. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018. Vol. 20(11). P. 97. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0897-4>.
39. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Хронобиология и хрономедицина.* М: Триада-Х, 2000. 488 с. ISBN 5-8249-0025-6.
40. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Роль суточного мониторингирования артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний. *Хронобиология и хрономедицина.* М: Триада-Х, 2000. С. 211-229.
41. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальных гипертензий (Руководство для врачей). М.:Москва: 1997. 35с.

42. Thoonkuzhy C, Rahman M. New Insights on Chronotherapy in Hypertension: Is Timing Everything? *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(4):32. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1032-x>.
43. Hermida R.C. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC. *Chronobiol Int.* 2007. Vol. 24(4). P. 749-75. doi: 10.1080/07420520701535837.
44. Hermida RC, Smolensky MH., Ayala DE, et. Al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendation for diagnosis of adult hypertension assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int.* 2013. Vol. 30(3). P. 355-410. doi: 10.3109/07420528.2013.750490.
45. Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007. Vol. 59(9-10). P. 904-22. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.08.003>.
46. Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(9-10):904-22. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.08.003>.
47. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *Eur J Clin Invest.* 2018. Vol. 48 (5): e12909. doi: 10.1111/eci.12909.
48. Dolan E, Stanton A, Thijs L. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005. Vol. 46. P. 156-61. doi: 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a
49. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M. et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and

- ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006. Vol. 47. P. 846-53. doi: 10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb
50. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, et al. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother*. 2015. Vol. 49(3). P. 323-34. <https://doi.org/10.1177/1060028014563535>.
 51. Hermida RC, Mojón A, Smolensky MH, et al. Lowering nighttime blood pressure with bedtime dosing of antihypertensive medications: controversies in hypertension-pro side of the argument. *Hypertension*. 2021. Vol. 78(3). P. 879-93. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16500>.
 52. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011. Vol. 22(12). P. 2313-21. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011040361>.
 53. Hermida RC, Rios MT, Crespo JJ, et al. Treatment-time regimen of hypertension medications significantly affects ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with resistant hypertension. *Chronobiol Int*. 2013. Vol. 30(1-2). P. 192-206. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.701460>.
 54. 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. Vol. 30(1-2). P. 176-91. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.701131>.
 55. Santiago LM, Pereira C, Botas P, et al. Hypertensive patients in a general practice setting: comparative analysis between controlled and uncontrolled hypertension. *Rev Port Cardiol*. 2014. Vol. 33(7-8). P.419-24. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.12.003>.
 56. Ware JE, Kosinski Jr, Gandek B, et al. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998. Vol. 51. P. 1159-1165. DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00110-3.

57. Hlatky M, Boineau R, Higginbotham M. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol.* 1989. Vol. 64 (4). P. 651-654.
58. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 749с.
59. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, et al. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev.* 2012. Vol. 16. P. 151- 166.
60. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Sleep-time ambulatory blood pressure as a novel therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *J Hum Hypertens.* 2014. Vol. 28. P. 567- 574.
61. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level – The “normotensive non-dipper” paradox. *Chronobiol Int.* 2013. Vol. 30. P. 87- 98.
62. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007. Vol. 370. P. 1219-1229.
63. Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, et al. Cardiovascular risk of resistant hypertension: dependence on treatment-time regimen of blood pressure-lowering medications. *Chronobiol Int.* 2013. Vol. 30. P. 340- 352.
64. Cheng Y, Li Y, Wang J. Ambulatory blood pressure monitoring for the management of hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2022. Vol. 5;135(9). P. 1027-1035. doi: 10.1097/CM9.0000000000002028.
65. Huang QF, Yang WY, Asayama K, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. 2021 Vol. 77(2). P. 254-264. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14591.
66. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the

- double-blind, randomized, placebo – controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011. Vol. 58(7). P. 765-73. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.008.
67. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37.P. 14-80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>.
 68. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Sleep-time ambulatory BP is an independent prognostic marker of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28. P. 2802- 2811.
 69. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Risk of incident chronic kidney disease is better reduced by bedtime than upon awakening ingestion of hypertension medications. *Hypertens Res*. 2018. Vol. 41. in press.
 70. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010. Vol. 27. P. 1629- 1651.
 71. Hermida RC, Ayala DE, 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. P. 1270- 1276.
 72. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes. *Curr Pharm Des*. 2015.Vol. 21. P. 773- 790.
 73. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009. Vol. 338: b16 Hypertension.
 74. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al.; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1417-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01786-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X).

Список рекомендуемой литературы

1. Агаджанян Н.А, Петров В.И., Радыш И.В. и др. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия. М.: Издательство ВолгГМУ, 2005. 336 с.
2. Комаров Ф.И. Параметры простого ритма. Хронобиология и хрономедицина. М.: Медицина, 1989. 400 с. Комаров Ф.И. Рапопорт, Хронобиология и хрономедицина. М.:Триада-Х, 2000. 488 с. ISBN 5-8249-0025-6.
3. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. Успехи физиологических наук. 2004. № 2. С. 57–72.
4. Бородин Ю. И., Труфакин В. А., Шурлыгина А. В. Основы хронобиологии и хрономедицины: Научно-методическое пособие для врачей. Новосибирск, 2001.
5. Шурлыгина А. В. Основы хронобиологии и хрономедицины в таблицах и схемах: Метод. пособие. Новосибирск: НГУ, 2001.
6. Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):706-715. doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-706-715.
7. Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E., et al. Bedtime hypertension chronotherapy: concept and patient outcomes // Curr Pharm Des. 2015. Vol. 21, № 6. P. 773-790. <https://doi.org/10.2174/1381612820666141024150542>

Авторы:

Шуркевич Нина Петровна – доктор медицинских наук, профессор учебно-методического отдела, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ

Ветошкин Александр Семёнович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ

Гапон Людмила Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор учебно-методического отдела, заведующий научным отделом клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ

Учебное издание

ШУРКЕВИЧ Нина Петровна

ВЕТОШКИН Александр Семенович

ГАПОН Людмила Ивановна

**Хронотерапевтическая стратегия
в лечении артериальной гипертонии
на Крайнем Севере**

Учебное пособие

Подписано к использованию 24.08.2023

Размещено на сайте 28.12.2023

URL: https://www.infarkta.net/science/study-guides/files/ShurkevichNP_et_al_ISBN978-5-6050898-5-8.pdf

Тюменский кардиологический научный центр –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Адрес: 625026, Тюмень, ул.Мельникайте, 111

Тел. +7 (3452) 68-14-14

E-mail: cardio-tmn@tnimc.ru

Сайт: www.infarkta.net