

Преимущества персонализированного подхода к хронотерапии артериальной гипертензии у вахтовиков Ямала

Н. П. Шуркевич¹, А. С. Ветошкин², Д. Г. Губин³,
Л. И. Гапон¹, Ф. А. Пошинов², Н. В. Шипицына¹

¹ Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» «Тюменский кардиологический центр», Тюмень, Россия

² Филиал «Медико-санитарная часть» общества с ограниченной ответственностью «Газпром добыча Ямбург», Ямбург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

Контактная информация:

Шуркевич Нина Петровна,
Филиал ФГБУ «НИИ кардиологии»
«Тюменский кардиологический центр»,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, Россия,
625026.

Тел.: +7(3452)20-42-37.

Факс: +7(3452)20-53-49.

E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Статья поступила в редакцию 29.09.15
и принята к печати 27.01.16.

Резюме

Цель исследования — сравнить эффективность хронотерапии (ХТ) лизиноприлом (ЛП), основанной на персонализированной оценке динамики артериального давления (АД) с учетом амплитудно-фазовых параметров 24-часового ритма и его спектрального состава, с ХТ, назначенной только в соответствии с суточным профилем АД по данным стандартного суточного мониторирования АД (СМАД). **Материалы и методы.** В режиме двухнедельной ХТ ЛП в дозе 5 мг/сутки пролечены 93 мужчины с артериальной гипертензией (АГ) II стадии, 1–2 степени, работники заполярной вахты. Пациенты, принимавшие ЛП, были распределены на 2 подгруппы: 1 — учет суточного профиля АД («dipper», «non-dipper», «over-dipper», «night-peaker», группа — обычное лечение «ОЛ», n = 57) и 2 — учет хронотипа АД и спектрального состава (группа «Хроно», n = 36). Выполнены стандартный анализ и косинор-анализ оценки СМАД. **Результаты.** Двухнедельный курс ХТ ЛП показал, что ХТ, ориентированная на хронотип и спектральный состав суточного ритма АД, более эффективна в достижении целевого уровня АД, сопровождается значимой положительной динамикой основных показателей СМАД с более тонкой коррекцией хроноинфраструктуры АД и частоты сердечных сокращений. **Выводы.** Персонализированный подход к ХТ АГ в условиях вахты на Крайнем Севере представляется перспективным и наиболее оптимальным методом, что обусловлено наличием изначального изменения суточной динамики АД у значительного процента вахтовиков. Персонализированный хронотерапевтический подход в лечении «северной» АГ рекомендован как метод антигипертензивной рациональной терапии и способ увеличения приверженности ей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронотерапия, вахта, Крайний Север

Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Губин Д. Г., Гапон Л. И., Пошинов Ф. А., Шипицына Н. В. Преимущества персонализированного подхода к хронотерапии артериальной гипертензии у вахтовиков Ямала. Артериальная гипертензия. 2016;22(1):6–14. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-6-14.

Advantages of individual approach to chronotherapy in Yamal hypertensive shift workers

N. P. Shurkevich¹, A. S. Vetoshkin², D. G. Gubin³,
L. I. Gapon¹, F. A. Poshinov², N. V. Shipitsyna¹

¹ Tyumen Cardiology Center — Branch of Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tyumen, Russia

² Medical Unit «Gazprom dobycha Yamburg» LLC, Yamburg, Russia

³ Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia

Corresponding author:

Nina P. Shurkevich,
Tyumen Cardiology Center — Branch of Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 111 Mel'nikayte street, Tyumen, 625026 Russia.

Phone: +7(3452)20–42–37.

Fax: +7(3452)20–53–49.

E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Received 29 September 2015;
accepted 27 January 2016.

Abstract

Objective. To compare efficiency of the chronotherapy based on spectral analysis of blood pressure (BP) with chronotherapy based on the results of 24-hour BP monitoring. **Design and methods.** Ninety-three men, transpolar shift workers, with hypertension (HTN) II stage, 1–2 degree were divided into 2 subgroups: in the 1st group daily BP profile was assessed once («dipper», «non-dipper», «over-dipper», «night-peaker», «Standard treatment» group, n = 57), in the 2nd group BP chronotype was considered (group «Chrono», n = 36). Standard analysis and cosinor-analysis of 24-hour BP monitoring were performed. Lisinopril (LP) 5 mg per day was prescribed for 2 weeks followed by second assessment. **Results.** Chronotherapy based on the chronotype of daily BP and its spectral characteristics is more efficient and allows better BP control. It leads to a better compliance and achievement of the target BP level, normalization of daily dynamics of BP and heart rate. **Conclusions.** In shift workers living in the Far North, chronotherapy of HTN is a promising method used due to the early change of daily BP dynamics. Individual chronotherapy is recommended as a rational approach to treat “northern” HTN and contributes to a better patients’ compliance.

Key words: hypertension, chronotherapy, shift work, the Far North

For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gubin DG, Gapon LI, Poshinov FA, Shipitsyna NV. Advantages of individual approach to chronotherapy in Yamal hypertensive shift workers. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(1):6–14. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-6-14.

Введение

Актуальность проблемы определяется высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ), низкой приверженностью антигипертензивной терапии и недостаточной частотой достижения целевого уровня АД [1–3], несмотря на увеличение осведомленности о наличии АГ и доли лиц, получающих антигипертензивное лечение [4], а также

внедрение в клиническую практику новых поколений препаратов. Одной из причин снижения эффективности антигипертензивной терапии является обобщенный подход к лечению, обусловленный, в частности, недооценкой значимости биологических ритмов артериального давления (АД), что в свою очередь формирует лечение без учета временной зависимости [5]. Это привлекает внимание к методам

хронотерапии (ХТ), основанной на взаимосвязи антигипертензивной терапии с индивидуальными суточными ритмами АД [5–7]. Ранее нами было установлено [8, 9], что в условиях северной вахты суточный профиль АД (СПАД) у больных АГ характеризуется низкими значениями суточных индексов, высокой вариабельностью, преимущественно ночной гипербарической перегрузкой, большой частотой выявления атипичных суточных колебаний АД типов «non-dipper» и «night-peaker». Хронопатофизиология повышенного АД у северян отличается внутренним десинхронизмом в виде фазовой рассогласованности ритмов АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), уменьшением амплитуд, процентных вкладов и достоверности циркадианных ритмов АД на фоне усиления высокочастотного и низкодифференцируемого диапазона (шума) спектра хронома [10, 11]. Использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), является обязательным компонентом антигипертензивной терапии, что представлено в международных и отечественных рекомендациях по стратегии и тактике лечения АГ [12, 13].

Хронобиологическая организация лечебного процесса у больных АГ как путь индивидуализации и оптимизации «контроля — управления АД» и уменьшения риска осложнений показана многими отечественными и зарубежными исследователями.

Таким образом, хронобиологическая оптимизация лечения АГ на Крайнем Севере представляет особый интерес.

Цель исследования — сравнить эффективность ХТ лизиноприлом (ЛП), основанной на персонализированной оценке динамики АД с учетом амплитудно-фазовых параметров 24-часового ритма и его спектрального состава, с ХТ, базирующейся только на определении СПАД по данным стандартного суточного мониторирования АД (СМАД).

Материалы и методы

В период с 2002 по 2010 год обследовано 538 мужчин с АГ в возрасте от 30 до 59 лет, работающих в режиме вахтового труда (п. Ямбург). Из числа обследованных произведена выборка из 93 человек, сопоставимых по возрасту, стажу вахтового труда, режиму вахтования (месяц вахты — месяц отдыха), по длительности и степени повышения АД течения АГ: АГ II стадия, 1–2 степень повышения АД (до уровня систолического АД (САД) 165 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) — 105 мм рт. ст.), риск сердечно-сосудистых осложнений 3, офисным значениям САД и ДАД (табл. 1). Все обследованные вахтовались из базовых городов Тюмень и Уфа (один часовой пояс).

Группы также были сопоставимы по факторам риска (табл. 2).

Все обследованные пациенты до начала исследования получали ИАПФ (ЛП в дозе 10 мг/с) в виде монотерапии, 51 пациент с повышенным уровнем холестерина в крови получал статины. У всех исследованных по данным эхокардиографии определялись признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Степень гипертрофии ЛЖ оценивалась на основании расчета массы мио-

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП «СТАНДАРТ» И «ХРОНО» ПО ВОЗРАСТУ, СРЕДНЕМУ СТАЖУ РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА И ВАХТЫ, ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СРЕДНИМ ОФИСНЫМ ЗНАЧЕНИЯМ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	«Хроно»	«Стандарт»	Р
N, чел.	57	36	
Возраст, годы	46,3 ± 6,8	47,0 ± 6,5	0,12
Стаж вахты, годы	15,4 ± 6,7	17,8 ± 6,8	0,13
Стаж АГ, годы	6,4 ± 3,7	7,0 ± 3,5	0,45
САДоф, мм рт. ст.	150,4 ± 15,2	151,2 ± 13,8	0,29
ДАДоф, мм рт. ст.	97,2 ± 9,2	98,2 ± 7,3	0,23
Масса ЛЖ, г	264,4 ± 62,9	272,1 ± 73,5	0,16
ИММЛЖ, г/м ²	123,6 ± 26,4	127,6 ± 29,8	0,49
Индекс Кетле, кг/м ²	28,1 ± 2,9	28,2 ± 2,4	0,22
ОХ, ммоль/л	5,95 ± 1,24	5,70 ± 0,89	0,43

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САДоф — офисное систолическое артериальное давление; ДАДоф — офисное диастолическое артериальное давление; ЛЖ — левый желудочек; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОХ — общий холестерин; р — критерий Манна-Уитни U-тест. Данные представлены в виде М (гармоничное среднее) ± SD (стандартное отклонение).

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП
«СТАНДАРТ» И «ХРОНО» ПО ФАКТОРАМ РИСКА**

Показатель	«Хроно», чел.	«Стандарт», чел.	р
n	57	36	
Курение	31	20	0,92
Дислипидемия	32	19	0,92
Низкая физическая активность	36	24	0,90
Отягощенная наследственность	28	18	0,90
Регулярность лечения	9	5	0,96

Примечание: различия оценивались с применением критерия χ^2 с поправкой Йетса.

карда ЛЖ (ММЛЖ) по методике Penn Convention, и индексированной к площади поверхности тела индекса ММЛЖ. Наличие гипертрофии ЛЖ устанавливали при величине индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), превышающей 115 г/м² для мужчин. После «отмывочного периода» длительностью не менее 3 дней все обследованные были пролечены в режиме ХТ ЛП в фиксированной дозе 5 мг в течение 14 дней. Выбор препарата обусловлен тем, что ЛП относится к блокаторам РААС, которые являются обязательным компонентом антигипертензивной терапии. Немаловажное значение в выборе препарата имела его стоимость, а значит, и доступность приема. Кроме того, действующая программа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, проводимая медицинской службой ООО «Газпром Добыча Ямбург», дает возможность бесплатного лекарственного обеспечения антигипертензивными препаратами, в список которых из группы ИАПФ входит ЛП.

Пациенты были разбиты на 2 подгруппы: в 1-й группе («Стандарт») учитывался только суточный профиль АД (СПАД) по данным СМАД — «dipper», «non-dipper», «over-dipper», «night-peaker» (n = 36); а во 2-й группе («Хроно») принимали в расчет индивидуальный спектр ритма АД (n = 57). В первой группе применялся только стандартный анализ СМАД с определением СПАД. В случае выявления СПАД типа «dipper» или «over-dipper» препарат назначался в обычном режиме в утренние часы (с 8 до 10 часов утра). При выявлении суточных профилей «non-dipper» или «night-peaker» назначение препарата было фиксировано в вечерние часы (с 19 до 22 часов). В группах «Хроно» назначение препарата проводилось с учетом индивидуально определенных значений ведущего периода ритма АД, а именно: периода и достоверности ритма (T), акрофазы ведущего ритма (Акф), амплитуды ведущего ритма (Амп), процентного вклада суточного ритма

(ПВ) и степени синхронности ритмов АД и ЧСС (определение наличия десинхроноза). В случае отсутствия ритма (апериодическая АГ) применялся метод «навязывания ритма» АД. Хронобиологические параметры определялись с помощью индивидуального хроноанализа.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации с обязательным информированным согласием пациента.

Критерии включения: АГ II стадии, 1–2 степени с риском сердечно-сосудистых осложнений 3, нормальный ночной сон, отсутствие ночных смен в трудовой деятельности. Критерии исключения: риск 4, злокачественная АГ и симптоматические формы АГ; все формы хронической ишемической болезни сердца; нарушения ритма и проводимости; сердечная недостаточность II–IV функционального класса; тяжелые сопутствующие заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения и состояние после него, эндокринологические заболевания); кардиомиопатии; врожденные и приобретенные пороки сердца, ожирение (индекс Кетле выше 30 кг/м²). Критерии досрочного прекращения исследования: плохая переносимость препарата; возникновение побочных эффектов, требующих отмены препарата; отказ пациента от дальнейшего исследования.

В хронобиологическом анализе временных рядов использовался косинор-анализ, адаптированный с помощью программы, созданной в Университете Миннесоты (Halberg E. и соавторы, 1984) [14]. Алгоритм анализа включал в себя косинор-анализ (Nelson W., 1979) 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 [15]. Фиксированные компоненты вышеуказанного спектра были проанализирова-

ны по величине амплитуд и 95% достоверности фиксированных ультрадианных гармоник с периодами (T), равными 24,0 часа; 12,0 часа; 8,0 часа; 6,0 часа; 4,8 часа; 4,0 часа; T = 3,4 часа. Ведущие гармоники — циркадианная (T = 24 часа) и циркасемидианная (T = 12 часов) — дополнительно анализировались по величине процентного вклада в общую вариабельность показателей САД, ДАД и ЧСС. Для оценки хроноструктуры АД и ЧСС использовались следующие показатели: «Период ритма» — продолжительность колебательного цикла волнообразно изменяющегося процесса; «Акрофаза» — момент времени максимального значения показателя в периоде; «Батифаза» — момент времени минимального значения показателя в периоде; «МЕЗОР» («Midline Estimating Statistic of Rhythm») — статистическая срединная ритма; «Амплитуда» — максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от МЕЗОРа; «Фаза ритма» — показатель максимальной величины сигнала состояния колебательного процесса в определенный момент времени.

СМАД проводилось по стандартной схеме (в соответствии с рекомендациями «NBREP», США, 1990) на оборудовании «Tonoport IV» (Hellige, США). Согласно протоколу (Joint National Committee on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure, 1993) рассчитывались стандартные показатели СМАД.

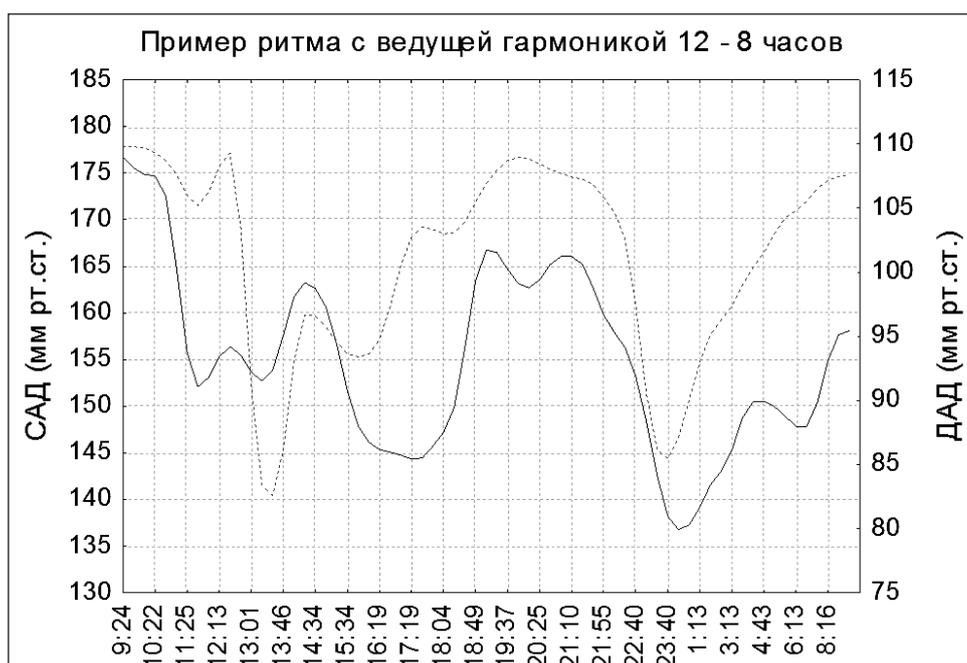
Статистический анализ

В работе использованы методы параметрического и непараметрического дисперсионного анализа с получением критериев различий для независимых и зависимых выборок. При соблюдении условия нормальности распределения применялся t-тест для независимых выборок. В качестве непараметрической альтернативы этому тесту применялся критерий Манна-Уитни (U-тест). Для оценки различий между зависимыми группами использовали t-критерий для зависимых выборок (при условии нормального распределения). В качестве альтернативных непараметрических тестов применялись критерий знаков и критерий Уилкоксона. Для категориальных переменных применялся χ^2 Макнемара. Для оценки степени зависимости категориальных переменных были использованы стандартные статистики и соответствующие критерии для таблиц сопряженности: χ^2 , для улучшения точности критерия χ^2 применяли поправку Йетса.

Результаты

В северной группе на фоне десинхроноза и низкой достоверности 24-часовых ритмов ультрадианные периодики играли существенную роль при назначении препарата. Это иллюстрирует рисунок, на котором показан типичный пример суточной кривой АД у пациента с АГ в условиях вахты. Достаточно четко видно преобладание в спектре 8- и 12-часовых гармоник.

Рисунок. Пример суточных ритмов систолического и диастолического артериального давления у северного пациента с артериальной гипертензией, ведущими периодами 12- и 8-часовых гармоник



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ 14-ДНЕВНОЙ ХРОНОТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА**

Результат ХТ через 14 дней	Группы		
	«Хроно» (n = 57)	«Стандарт» (n = 36)	χ^2/p
Достижение целевого уровня АД, чел.	50	26	1,82/0,17
Нормализация суточного индекса АД, чел.	56	17	4,48/0,03
Нормализация суточного ритма АД, чел.	55	18	3,68/0,06

Примечание: ХТ — хроноterapia; АД — артериальное давление. Применен метод непараметрической статистики (χ^2/p — точный критерий Фишера).

В результате 14-дневной ХТ мы получили значимые различия эффективности ХТ ЛП между 1-й и 2-й группами (табл. 3) по таким основным параметрам, как нормализация суточных индексов АД и суточного ритма АД. При этом достижение целевого уровня АД было практически одинаковым в обеих группах.

По данным СМАД, в результате двухнедельной ХТ ЛП в дозе 5 мг/сутки в группе «Хроно» имело место значимое уменьшение САД с $145,8 \pm 8,5$ до $127,8 \pm 6,2$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$), а в группе «Стандарт» — с $149,0 \pm 10,7$ только до $132,6 \pm 10,5$ мм рт. ст. ($p = 0,0241$).

По сравнению со стандартной ХТ в группе «Хроно» в результате были получены значимо более низкие значения суточной вариабельности АД ($12,0 \pm 2,7$ против $13,6 \pm 3,1$, $p = 0,0041$), что косвенно характеризовало стабилизацию ритмов САД. Об этом свидетельствовала значимая и выраженная динамика увеличения суточного индекса САД с $7,0 \pm 6,6$ до $11,7 \pm 4,2\%$ ($p = 0,0001$) — из зоны «non-dipper» в диапазон «dipper». В группе «Стандарт» в процессе лечения суточный индекс САД изменился менее значительно (с $7,1 \pm 6,1$ до $10,2 \pm 5,7\%$, $p = 0,0011$).

В результате персонализированной ХТ в северной группе пациентов изменения хронобиологических показателей суточных ритмов САД были более существенны, чем у пациентов группы «Стандарт». В обеих группах имело место увеличение процентного вклада 24-часового ритма, но у лиц группы «Хроно» оно было более выраженным: с $18,7 \pm 15,2$ до $30,1 \pm 16,4\%$ ($p = 0,0032$), тогда как у пациентов группы «Стандарт» прирост данного показателя составил всего 9%, достигнув в итоге $26,1 \pm 17,3\%$ ($p = 0,0432$). В группе «Хроно» в сравнении с группой «Стандарт» удалось получить более значимую положительную динамику амплитуд суточных ритмов АД (соответственно с $8,4 \pm 4,4$ до $11,8 \pm 5,2$ мм рт. ст. и с $8,9 \pm 5,4$ до $9,5 \pm 4,1$ мм рт. ст., $p = 0,0070$). В режиме персонализированной ХТ в результате

значимого снижения дневных показателей САД было получено значимое уменьшение величины утреннего подъема САД (с $53,0 \pm 18,8$ до $44,3 \pm 15,7$ мм рт. ст., $p = 0,0025$), тогда как в группе «Стандарт» только с $52,3 \pm 13,2$ до $47,6 \pm 12,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0131$) без значимой динамики скорости утреннего подъема САД в обеих группах.

В результате 14-дневной ХТ ЛП у лиц группы «Хроно» в сравнении с группой «Стандарт» стала четче прослеживаться 24-часовая структура ритма, практически исчезла выраженность 8- и 12-часовых гармоник спектра и хаотических колебаний ДАД. Изменения стали возможны за счет более выраженного снижения ночных показателей и уменьшения вариабельности ДАД. Среднее уменьшение ночного ДАД в обеих группах было практически одинаковым ($8-10$ мм рт. ст.), но у пациентов группы «Хроно» уровень ночного ДАД в итоге оказался существенно ниже, чем у лиц группы «Стандарт» ($69,4 \pm 8,1$ против $75,2 \pm 5,5$ мм рт. ст., $p = 0,0009$). В итоге 14-дневного лечения в группе «Хроно» имело место более выраженное, чем в группе «Стандарт», уменьшение вариабельности ночного ДАД (с $15,4 \pm 2,2$ до $8,9 \pm 2,7$ мм рт. ст., $p = 0,0001$) и вариабельности дневного ДАД (с $14,9 \pm 2,7$ до $7,5 \pm 3,0$ мм рт. ст., $p = 0,0001$), отмечено снижение почти на $6,5$ мм рт. ст., в отличие от группы «Стандарт», в которой разница составила всего 4 мм рт. ст. (с $15,0 \pm 2,2$ до $10,8 \pm 2,8$ мм рт. ст., $p = 0,0001$).

Положительную динамику степени ночного снижения ДАД у лиц группы «Хроно» подчеркивает выраженное увеличение суточного индекса ДАД с $8,3 \pm 8,0$ до $17,8 \pm 7,4\%$ ($p = 0,0001$). В группе «Стандарт» этот показатель также изменился значительно, но менее выражено (с $8,4 \pm 6,2$ до $12,1 \pm 5,3\%$, $p = 0,0001$). За счет достаточно выраженного увеличения амплитуды суточного ритма ДАД группы к концу 14-го дня лечения по значениям этих показателей практически уже не различались. Одним из положительных моментов лечения в режиме

персонализированной ХТ явилось уменьшение величины утреннего подъема ДАД ($29,8 \pm 8,9$ против $36,9 \pm 12,2$ мм рт. ст., $p = 0,0099$).

В зависимости от режима лечения через 14 дней значимые различия коснулись распределения СПАД. В группе «Хроно» в результате ХТ ЛП значимо увеличилось число СПАД «dipper» с 39,8 до 71,9% ($p = 0,0002$). На этом фоне имело место значимое уменьшение частоты СПАД «non-dipper» (с 46,2 до 22,8%, $p = 0,0046$) и СПАД «night-peaker» (с 11,8 до 1,8%, $p = 0,0300$). В группе «Стандарт» в результате лечения в режиме ХТ изменения в распределении типов СПАД были также значимы, но менее выражены («dipper» — с 36,4 до 61,9%, $p = 0,0014$; «non-dipper» — с 47,0 до 32,8%, $p = 0,0146$ и «night-peaker» — с 10,2 до 3,8%, $p = 0,0411$).

Режим ХТ привел к нормализации суточных ритмов САД и ДАД практически у каждого пациента группы «Хроно» (93,2%) и у каждого второго пациента группы «Стандарт» (66,3%, $p = 0,0417$). В итоге в обеих группах пациентов с нормальным ритмом САД после лечения оказалось значимо больше, чем до лечения, независимо от режима ХТ.

Такая же динамика наблюдалась в устранении признаков десинхроноза ритмов АД и ЧСС. Так, в группе «Хроно» частота десинхроноза уменьшилась с 54,4 до 8,6% ($p = 0,0001$), в группе «Стандарт» — с 53,1 до 9,8% ($p = 0,0011$).

В режиме персонализированной ХТ частота аperiodической АГ значимо снизилась с 12,9 до 3,5% ($p = 0,0506$). Такой же эффект наблюдался и в группе «Стандарт», но был менее выражен — с 13,1 до 6,5% ($p = 0,0633$).

Обсуждение

Взаимодействие биологических ритмов между собой и с периодически меняющимися условиями внешней среды формирует временную организацию биологических систем, которая лежит в основе адаптации организмов [5].

Существует тесная взаимосвязь между механизмами контроля АД и звеньями координации циркадианной системы. Недавно установлено участие ангиотензиновой системы в координации биологических ритмов на центральном и периферическом уровнях. Так, в нейронах головного мозга существует антагонистическая взаимосвязь между суточной динамикой продукции ангиотензина и принципиального хронобиотика мелатонина [16], который, в свою очередь, обладает гипотензивным эффектом [17], особенно выраженным в ночное время [9, 18]. В гладкомышечных клетках ангиотензин выступает в ка-

честве химического фактора, непосредственно координирующего гены биологических часов [19, 20]. Таким образом, в формировании суточного ритма АД и ЧСС для поддержания оптимальных условий жизнедеятельности организма большое значение имеет внутренний ритм РААС. В условиях измененной суточной фотопериодики и десинхроноза нарушения суточного ритма РААС в развитии АГ на Крайнем Севере требуют изучения, и возможность их коррекции, безусловно, выглядит многообещающей.

Исследования последних лет, включающие и наши работы, доказывают, что ХТ АГ препаратами различных групп (антагонистами кальция, ИАПФ, β -адреноблокаторами) позволяет добиться стабильного клинического эффекта в более ранние сроки, при меньших дозах препаратов и лучшей переносимости, чем при их традиционном назначении без учета циркадианного ритма [21, 22].

ИАПФ являются обязательным компонентом антигипертензивной терапии с большой доказательной базой в отношении кардио- и нефропротекции, а также снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом [23, 24].

В настоящей работе мы использовали ИАПФ ЛП в режиме моно-ХТ в дозе 5 мг/сут.

Действие ИАПФ, в частности ЛП, назначенного в нужное время, даже в малой дозе (5 мг) устранило этот дисбаланс функционирования РААС, приведя ритмику ЧСС и АД в состояние синхронного функционирования. И мы это достаточно четко показали, ориентируясь на индивидуальные параметры спектра суточных колебаний АД и ЧСС с четким привязыванием времени назначения препарата к акрофазе (батифазе) ведущего ритма.

Течение «северной» АГ имеет ряд особенностей. Несмотря на относительно невысокие показатели АД, в ранние сроки формируется поражение органов-мишеней, в частности развитие гипертрофии ЛЖ, что позволяет диагностировать II стадию заболевания. Немаловажную роль играет малосимптомность течения, что имеет большое значение в позднем обращении и нежелании лечения (низкой приверженности лечению), что является угрозой для жизни и здоровья пациента, которому необходима коррекция и нормализация АД.

Наше исследование показало, что индивидуальная ХТ в сравнении с обычной в условиях Крайнего Севера достаточно эффективна. Это объясняется тем, что она направлена в большей степени не столько на снижение АД, сколько на нормализацию суточных ритмов АД, устранение признаков десинхроноза, особенно у лиц с аperiodической

формой АГ, что особенно важно в условиях заполярной вахты, нарушенной суточной фотопериодики, тяжелых условиях труда и жизнедеятельности.

Десинхроноз в ритмической структуре различных показателей — классическое проявление стресса. Поэтому устранение десинхроноза выступает как важнейшая часть ХТ. Мы получили устойчивое снижение офисного АД и среднесуточных значений АД за счет уменьшения дневных и ночных значений (особенно ночных) в обеих группах, но всё же более точный (индивидуальный) подход сделал суточную динамику АД более выраженной.

Немаловажное значение имело место в условиях индивидуальной ХТ снижение вариабельности АД (особенно в ночные часы) и стабилизация параметров утреннего подъема АД.

Выводы

Итак, действие ИАПФ, в частности, ЛП, назначенного в нужное время даже в малой дозе (5 мг), устраняет дисбаланс функционирования РААС, приводя ритмику ЧСС и АД в состояние синхронного функционирования. Эффективность индивидуальной ХТ в сравнении с обычной в условиях нарушенной суточной фотопериодики, тяжелых условиях труда и жизнедеятельности Севера заключается в нормализации суточных ритмов АД, устранении признаков десинхроноза, особенно у лиц с аперiodической формой АГ. Индивидуальная ХТ позволяет получить более устойчивое снижение офисного АД и среднесуточных значений АД особенно за счет уменьшения ночных значений АД и его вариабельности, стабилизировать параметры утреннего подъема АД, уменьшить поддерживающую дозу антигипертензивного препарата. Персонализированный подход к ХТ АГ в условиях вахты на Крайнем Севере представляется перспективным и оптимальным методом, что обусловлено наличием изначально измененной суточной динамики АД у значительного числа вахтовиков. С учетом полученных данных хронотерапевтический подход может быть рекомендован как метод антигипертензивной рациональной терапии «северной» АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc.* 2013;310(9):959–968.
2. Бойцов С. А., Оганов Р. Г. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране. *Тер. архив.*

2012;84(9):4–10. [Boitsov SA, Oganov RG. Experience in preventing cardiovascular diseases in our country. *Ter Arkh.* 2012;84(9):4–10. In Russian].

3. Оганов Р. Г., Масленникова Г. И. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Клин. Мед.* 2012;90(3):4–7. [Oganov RG, Maslennikova GI. Prophylactic strategy for cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Klin Med (Mosk).* 2012;90(3):4–7. In Russian].

4. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2011 годов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9–13. [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of Federal monitoring 2003–2011. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(1):9–13. In Russian].

5. Герасимов А. А., Вилковвыский Ф. А. Хронофармакология и хронотерапия в лечении социально значимых заболеваний. *Врач скорой помощи.* 2013;(9):31–39. [Gerasimov AA, Vilkovytsky FA. Chronopharmacology and chronotherapy in the treatment of socially significant diseases. *Vrach Skoroi Pomoshchi = The Emergency Physician.* 2013;9:31–39. In Russian].

6. Halberg F, Cornelissen G, Otsuka K, Watanabe Y, Wood MA, Lambert CR. Rewards in practice from chrono-meta-analyses «recycling» heart rate, ectopy, ischemia and blood pressure information. *J Med Engineering Technol.* 1997;21(5):174–184.

7. Горбунов В. М., Федорова Е. Ю., Деев А. Д., Исайкина О. Ю. Влияние хронотерапии различными антигипертензивными препаратами на суточный профиль артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(1):6–18. [Gorbunov VM, Fedorova EYu, Deev AD, Isaykina OU. Chronotherapy of different antihypertensive drugs on circadian blood pressure profile. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(1):6–18. In Russian].

8. Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Губин Д. Г. Артериальная гипертония в условиях Тюменского Севера. Десинхроноз и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни. М.: Медицинская книга, 2009. 208 с. [Gapon LI, Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gubin DG. Arterial hypertension in the conditions of the Tyumen North. Circadian dysrhythmia and hyperreactivity of an organism as factors of formation of an illness. Moscow: Medical book, 2009. 208 p. In Russian].

9. Gubin DG, Cornelissen G, Weinert D, Vetoshkin AS, Gapon LI, Shurkevich NP et al. Circadian disruption and vascular variability disorders (VVD): Mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift work: Applications for chronotherapy. *World Heart J.* 2014;5(4):285–306.

10. Губин Д. Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза. Успехи физиологических наук. 2013;44(4):65–87. [Gubin DG. Molecular mechanisms of circadian rhythms and principles for the development of circadian dysrhythmia. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes of Physiological Sciences.* 2013;44(4):65–87. In Russian].

11. Губин Д. Г., Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Белозерова Н. В., Пошинов Ф. А. Хронобиологический и стандартный анализ данных суточного мониторинга артериального давления и частоты сердечных сокращений у вахтовиков Ямала (п. Ямбург, Тюменская область). Успехи современного естествознания. 2013;6:7–33. [Gubin DG, Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, Belozerova NV, Poshinov FA. Standard and Chronobiological data analysis of daily monitoring of arterial pressure and heart rate in shift workers

Yamal (p. Yamburg, the Tyumen region). *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya = The Successes of Modern Science*. 2013;6:7–33. In Russian].

12. Оганов Р.Г., Масленникова Р.Г. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Клин. мед.* 2012;90(3):4–7. [Oganov RG, Maslennikova GI. Prophylactic strategy for cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Klin Med (Mosk)*. 2012;90(3):4–7. In Russian].

13. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WS, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc*. 2014;311(5):507–520.

14. Halberg F. Chronome: introduction to workshop. Workshop on computer methods in Chronobiology and Chronomedicine: 20th International Congress of Neurovegetative Research. Tokyo. 1992;112:1–4.

15. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinorhythmometry. *Chronobiologia*. 1979;6(4):305–317.

16. Campos LA, Cipolla-Neto J, Amaral FG, Micheli LC, Bader M, Baltatu OC. The angiotensin-melatonin axis. *Int J Hypertens*. 2013;2013(2013):521783. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/521783>

17. Lemoine P, Wade AG, Katz A, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: A combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control*. 2012;5:9–15.

18. Gubin DG, Gubin GD, Gapon LI, Weinert D. Daily melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms. *Curr Aging Sci*. 2016;9(1):5–13.

19. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2011;57(3):249–257.

20. Nonaka H, Emoto N, Ikeda K, Fukuya H, Rohman MS, Raharjo SB et al. Angiotensin II induces circadian gene expression of clock genes in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2001;104(15):1746–1748.

21. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, Shuster JE, Brooks AD. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother*. 2015;49(3):323–334.

22. Bendersky M. Chronotherapy in arterial hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2015;32(3):119–124.

23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357.

24. Savarese GP, Costanzo J, Cleland GF, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):131–142.

Информация об авторах

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБУ «НИИ кардиологии» «Тюменский кардиологический центр»;

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург»;

Губин Денис Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Гapon Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБУ «НИИ кардиологии» «Тюменский кардиологический центр»;

Пошинов Федор Александрович — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог высшей категории Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург»;

Шипицына Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБУ «НИИ кардиологии» «Тюменский кардиологический центр».

Author information

Nina P. Shurkevich, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Center, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences;

Alexander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Department of Functional and Ultrasonic Diagnostics, Hospital of the Limited Liability Company «Gazprom dobycha Yamburg»;

Denis G. Gubin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Biology, Tyumen State Medical Academy;

Ludmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Head, Research Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Center, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences;

Fedor A. Poshinov, MD, PhD, Cardiologist (Highest Category), Hospital of the Limited Liability Company «Gazprom dobycha Yamburg»;

Natalia V. Shipitsyna, MD, PhD, Cardiologist, Department of Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Center, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.