

Шуркевич Н.П.<sup>1</sup>, Шипицына Н.В.<sup>1</sup>, Ветошкин А.С.<sup>2</sup>, Гапон Л.И.<sup>1</sup>, Губин Д.Г.<sup>3</sup>,  
Пошинов Ф.А.<sup>2</sup>

## Преимущества хронотерапии антагонистом кальция и бета-адреноблокатором у больных артериальной гипертензией в условиях вахтового труда в Заполярье

1 - Филиал ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», Тюмень; 2 - Филиал «Медико-санитарная часть» ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ», п. Ямбург; 3 - ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень

*Shurkevich N.P., Shipitsyna N.V., Vetoshkin A.S., Gapon L.I. Gubin D.G., Poshinov F.A.*

### Benefits chronotherapy calcium antagonist and beta-blockers in patients with arterial hypertension under the conditions of circumpolar shift work

#### Резюме

В условиях вахтового поселка на базе медико-санитарной части ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ» обследованы 331 мужчина 30-59 лет, средний возраст составил  $45,8 \pm 6,9$  лет. Представлены результаты 12-месячного исследования 201 мужчин с АГ 1,2 степени, пролеченных в условиях хронотерапии и традиционного назначения гипотензивных препаратов (амлодипин 5-10 мг/сут или бисопролол 5-10 мг/сутки). Всем обследованным проведено суточное мониторирование АД (СМАД), индивидуальный косинор-анализ данных с определением хронотипов суточных ритмов АД. В терапии использован хронотерапевтический подход, включающий в себя 2 метода: «превентивный» и метод «навязывания ритма». Проведенное исследование показало, что в условиях заполярной вахты преобладают атипичные хронотипы АД (у 50% обследованных пациентов), что обуславливает значимость хронокоррекции терапии АГ. Хронотерапевтическое вмешательство в условиях заполярной вахты в сравнении с обычным лечением в течение года оказывает выраженный гипотензивный и хростабилизирующий эффекты

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

#### Summary

We studied under conditions of the Extreme North on the basis of Medical Unit "GAZPROM DOBYCHA YAMBURG" 331 males at the age from 30 till 59 years, mean age  $45,8 \pm 6,9$  years. The results of 12-month study of 201 males with 1, 2 degree AH treated with chronotherapy and treated with usual antihypertensive therapy (amlodipin 5-10 mg \ day or bisoprolol 5-10 mg \ day). 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed in all patients, individual cosinor-analysis with the definition chronotype circadian rhythm of BP. In therapy used chronotherapy approach, which includes the method of preventive chronotherapy and method of "pacing". The study showed that under the conditions of circumpolar shift work mainly atypical chronotype BP (50% of evaluable patients), which leads to the importance chronocorrection therapy of AH. Chronotherapy interventions under the conditions of circumpolar shift work for a year has a pronounced hypotensive and chrono stabilizing effects.

**Keywords:** arterial hypertension, chronotherapy, Extreme North

#### Введение

Несмотря на возможности современной антигипертензивной терапии (АГТ), артериальная гипертензия (АГ) характеризуется высокой распространенностью и риском развития сердечно-сосудистых осложнений, поэтому вопросы оптимизация лечения АГ остаются актуальными.

Особенную значимость АГ приобретает в условиях вахтового режима труда в Заполярье, который включает все факторы, влияющие на параметры биоритмов: трансмеридианные перемещения, периодические изменения

суточного ритма жизнедеятельности, искусственная инсоляция [1]. Фотопериодический статус заполярного региона (полярный день, полярная ночь) также нарушает внутреннюю синхронизацию физиологических процессов, влияет на работу биологических часов организма, при этом возможно появление десинхронизации [2]. Предполагается, что условия заполярной вахты вызывают дизрегуляцию суточного ритма синтеза и высвобождения нейромедиаторов, модулирующих суточный ритм АД [3], что проявляется нарушением суточных ритмов АД

у северных пациентов с АГ, характеризуется признаками внешнего и внутреннего десинхроноза, «плоским» типом суточного ритма, гемодинамической нагрузкой в ночные часы, фазовой несогласованностью ритмов АД и ЧСС [4]. Изменения суточных ритмов АД могут подлежать эффективной коррекции с использованием метода хронотерапии, что позволяет нормализовать суточный профиль и хроноструктуру АД [5], получить клинический эффект в более ранние сроки, при меньших дозах препаратов и лучшей переносимости лечения [6], достигнуть лучшего снижения риска развития поражения органов - мишеней и сердечно-сосудистых осложнений [7].

**Цель исследования** - изучить эффективность годовой хронотерапии антагонистом кальция (амлодипин) и бета-адренергическим препаратом (бисопролол) с учетом хронобиологических параметров и хронотипов суточных ритмов АД у больных АГ в условиях вахтового труда в заполярном регионе.

## Материалы и методы

Обследованы 331 мужчина в возрасте от 30 до 59 лет. Из них группу вмешательства составили 117 больных с АГ II стадии, 1 и 2 степени повышения АД, пролеченные в режиме хронотерапии (ХТ) амлодипином (5 – 10 мг/сутки, 57 чел.) и бисопрололом (5 – 10 мг/сутки, 60 чел.). В группу сравнения вошли 84 пациента с АГ II стадии, 1 и 2 степени, пролеченные этими же антигипертензивными препаратами (АГП), но в режиме обычного лечения (ОЛ) (соответственно, гр. антагониста кальция (АК) – 51 чел., гр. β-блокатора (ББ) – 33 чел.). Исследование проведено непосредственно в условиях Заполярья на базе Филиала МСЧ ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ» в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной Ассоциации (2000г.) и правилами клинической практики в Российской Федерации (2003г.). Каждый обследованный предоставил информированное согласие на участие. Верификация диагноза АГ по стадиям, степени повышения АД и стратификация больных по группам риска проведена на основании рекомендаций ВНОК (2010 г.).

В комплекс первичных исследований включались: общий анализ крови и мочи, исследование плазмы крови на содержание общего ХС и его фракций: ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, креатинина, глюкозы; ЭКГ; ЭХОКГ; определение толщины комплекса «интима – медиа» (КИМ); тредмилэргометрия (ТМЭМ).

Критерием включения больных в группу исследования было наличие АГ II стадии, с 1 и 2 степенью повышения АД, высоким риском (риск 3). Обязательным условием проведения исследования был нормальный ночной сон. Критерии исключения из исследования: злокачественная АГ и симптоматические формы АГ; все формы хронической ишемической болезни сердца (ХИБС); нарушения ритма и проводимости; работа в ночные часы.

Преимущественными режимами вахтования были: «месяц работы - месяц отдыха» и «2 месяца работы - 1 месяц отдыха», которые составили 280 чел (84,8%) и 51 чел (15,2 %), соответственно. Группы не различались по

режиму вахтования и по характеру трудовой деятельности. Из числа всех обследованных 142 человека (42,9%) имели межрегиональный тип вахты с пересечением одного часового пояса, 107 человек (32,3%) - межрегиональный тип вахты с пересечением нескольких часовых поясов и 82 человека (24,8%) - вахтовались внутри северного региона.

СМАД проводилось всем обследованным по стандартной схеме (в соответствии с рекомендациями «NBREP» США, 1990г.) с использованием осциллометрического метода, на оборудовании «Топорфт IV» фирмы Hellige (США) и ВРЛАВ фирмы ООО «Петр Телегин», РФ. Мониторы соответствовали международным стандартам и протоколам ААМ/ANSI (США) и BHS (Великобритания). Согласно протоколу (Joint National Committee on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure, 1993) рассчитывались стандартные показатели СМАД: суточный индекс (СИ), индексы времени (рекомендациям ESH (2007), показатели вариабельности АД (ВАД), средние значения САД и ДАД программа «Dabl», [8]. Проведен хронобиологический анализ СМАД [9], определены хронотипы суточных ритмов АД согласно классификации [10]. Хронотип «МЕЗОР АГ»: хронобиологические данные показывают, что значения МЕЗОРа увеличены, амплитуда и фаза ритма укладываются в границах коридора косинордезма (MESOR-hypertension). Хронотип «амплитудная АГ»: значения МЕЗОРа частично увеличены, фаза ритма укладывается в границах коридора косинордезма, но имеет место выраженное увеличение амплитуды (Amplitude-hypertension). Хронотип «аперидическая АГ»: значения МЕЗОРа увеличены, фаза ритма не определяется, амплитуда или очень низкая или не определяется (Aperiodic MESOR-hypertension, or, Aperiodic-hypertension). Хронотип «фазовая АГ»: значения МЕЗОРа частично увеличены, амплитуда ритма в пределах нормы, но фаза ритма инвертирована по отношению к нормальной кривой. (Phase-hypertension). Хронотип «фазовая-МЕЗОР АГ»: значения МЕЗОРа частично увеличены, но амплитуда ритма значительно выше нормы, а фаза ритма инвертирована по отношению к нормальной кривой. (Phase-hypertension). Хронотип «амплитудно-фазовая АГ»: значения МЕЗОРа увеличены, амплитуда ритма в пределах нормы, но фаза ритма инвертирована по отношению к нормальной кривой. (Reverse MESOR-hypertension, or, MESOR allo-hyper).

Группы наблюдались в течение 12 месяцев, с кратностью контроля лечения 1 раз в 3 месяца. В группе ОЛ 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» хронотерапии). При выявлении суточных профилей «non dipper» или «night peaker» – применялся метод «навязывания» ритма: назначение препарата было фиксировано в вечерние часы в 20-22 часа. Во второй группе хронотерапия проводилась с учетом амплитуды, положения акрофазы, батифазы ритма, ведущей периодики ритма (Т = 24-12-8-6 часов) АД каждого конкретного пациента. Эти параметры определялись с по-

мощью косинор-анализа. Хронокоррекция проводилась с помощью методов: «превентивный»; «навязывания» ритма и «комбинированный». Превентивный метод – в случае определения «МЕЗОР АГ», «амплитудной АГ», метод «навязывания ритма» при выявлении «аперiodической АГ» и «комбинированный» в случае фазово-измененных ритмов АД: «МЕЗОР-фазовая», «амплитудно-фазовая АГ» или «фазовая АГ». Такая же схема хронокоррекции была применена и в годовом исследовании.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, среднему северному стажу и стажу работы вахтовым методом (таблица 1) и по длительности течения заболевания (таблица 2), по величинам офисных систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Всем пациентам на «чистом» фоне или после 3-х дневной отмены антигипертензивной терапии (АГТ) проводилось 3-х кратное измерение офисного АД, tension).

#### Статистическая обработка данных

Анализ результатов, проведен с использованием программного пакета STATISTICA (StatSoft, версии 6,1 – 8,0 (США) и MS Excel 2003. Количественные данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – средняя,  $SD$  – стандартное отклонение. Применены: описательная статистика с анализом соответствия вида распределения признака; проверка статистических гипотез; оценка статистической и клинической значимости полученных результатов. При сравнении 2-х независимых групп применялись: параметрический метод ( $t$  – критерий Стьюдента для независимых групп) и непараметрические методы ( $U$  – критерий Манна – Уитни при анализе количественных или порядковых признаков); при сравнении 2-х и более зависимых групп применялся  $t$  – критерий Стьюдента для зависимых выборок (параметрический метод) и критерий Вилкоксона (для выборок с любым распределением признака). Сравнение групп по качественному бинарному признаку: при сравнении 2-х относительных частот внутри одной группы или в 2-х несвязанных группах – применялся «вероятностный» калькулятор, реализованный в программном софте «Statistica». При сравнении частот бинарного признака в 2-х несвязанных группах применялись методы анализа таблиц «2х2» с вычислением критерия  $\chi^2$  по Пирсону (если абсолютные частоты были менее 10). Множественные сравнения выполнены с помощью подпрограммы «апостериорные сравнения» STATISTICA с использованием поправки Бонферони. Логистическая регрессия проведена с помощью программы SPSS 17.0 (США).

## Результаты и обсуждение

В условиях вахтового метода труда в группе пациентов с АГ гипертензивный хронотип АД - «МЕЗОР АГ», характеризующийся нормальными амплитудными и фазовыми характеристиками был выявлен только у 46.8% больных на момент первичного осмотра. Практически у половины обследованных определялись атипичные хронотипы, наиболее частыми из которых были «аперiodическая АГ» (28.9%) и «Фазовая АГ» (6.5%). Гиперамплитудные изменения суточного ритма АД в условиях северной вахты составили у 4.5% у пациентов с АГ.

По данным стандартного анализа СМАД у более половины пациентов с АГ II ст. определялись патологические типы суточного профиля (СП) САД/ДАД - «non dipper» - 50.7/43.8 %, «night peaker» - 10.0/9.0 % и «over dipper» - 3.5/ 6.0%. Нормальный СПАД был выявлен у 35.8/41.3% пациентов. При этом СПАД «dipper» наиболее часто соответствовали хронотипы «МЕЗОР АГ» (50.5% по САД и 62.6% по ДАД) и «амплитудная АГ» (66.7% и 33.3%). СП «non dipper» относительно одинаково часто сочетался со всеми хронотипами (от 45.1% до 69.6% по САД и от 31.9% до 65.0% по ДАД) кроме хронотип «амплитудная АГ». СПАД «night peaker» определялся только у пациентов с атипичными хронотипами, характеризующимися низкой амплитудой ритма («аперiodическая АГ») или фазовыми нарушениями («фазовая АГ» и «МЕЗОР-фазовая АГ»). СПАД «over dipper» наиболее часто определялся у пациентов с «амплитудной АГ».

Таким образом, хронобиологический анализ выявил в условиях заполярной вахты устойчивые суточные ритмы АД только у половины больных АГ. При этом на первый план у гипертензивных пациентов выступали гипоамплитудные и фазовые изменения.

В процессе лечения в группе хронотерапии нормализация параметров суточного ритма АД была достигнута у 45.3% пациентов в то время, как в группе обычного лечения только у 28.6% ( $p = 0.0172$ ). В режиме обычного лечения нормализация АД в основном шла за счет атипичных МЕЗОР-нормотензивных типов кривых АД – «аллонормотонии» - 19.0%,  $p = 0.0091$  и «изонормотонии» (13.1%). При применении бисопролола как в режиме хронотерапии, так и в режиме обычного лечения к концу лечения имело место увеличение хронотипа «изонормотония» (соответственно, до 12.8% и 9.5%). Отмечено одинаковое для амлодипина и бисопролола уменьшение числа лиц с хронотипом «МЕЗОР АГ» в группе хронотерапии. В группе обычного лечения значимое снижение этого хронотипа отмечалось у пациентов, принимавших амлодипин по сравнению с бисопрололом (16.7% против 4.8%,  $p = 0.0138$ ). Динамика хронотипов «аперiodическая АГ» и «фазовая АГ» в группах хронотерапии и обычного лечения была примерно одинакова независимо от принимаемого препарата. В режиме хронотерапии амлодипином отмечалось увеличение числа пациентов с хронотипом «амплитудная АГ».

По данным исследования отмечалось достоверное снижение вариабельности дневных и ночных значений АД через 12 месяцев лечения в группах «ХТ» и «ОЛ». Различия касались в величине снижения: в группе «ХТ» в сравнении с группой «ОЛ» уменьшение ВСАД и ВДАД через 12 месяцев было более выражено ( $3.9 \pm 1.6 / 2.8 \pm 1.2$  мм рт.ст. против  $2.0 \pm 1.6$  и  $1.4 \pm 1.0$  мм рт.ст.,  $p = 0.0043$  и  $0.0184$ , соответственно). По влиянию режима терапии на ночные значения ВСАД и ВДАД достоверных различий не получено. По степени снижения вариабельности АД бисопролол достоверно превосходил амлодипин. При назначении амлодипина и бисопролола в режиме обычного лечения существенных различий между ними по динамике ВАД получено не было.

Таблица 1. Характеристика групп по возрасту, стажу работы вахтовым методом и по общему северному стажу

Группа	N	Возраст (лет)	P ANOVA	Сев. Стаж (лет)	P ANOVA	Стаж вахты (лет)	P ANOVA
Гр. ХТ	117	48.9±5.9	0.0598	17.6±6.5	0.5478	12.9±4.4	0.5271
Гр. ОЛ	84	49.9±5.1		18.6±6.7		12.8±4.8	
Гр. «N. АД»	130	47.0±5.8		17.8±7.4		12.3±5.1	

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с АГ II ст. по длительности течения заболевания

ГРУППА	N	Длительность АГ (лет)	P ANOVA
Гр. ХТ	117	5.4±3.5	0.1876
Гр. ОЛ	84	4.6±4.8	

Примечание: PANOVA уровень достоверности различий по данным многофакторного межгруппового дисперсионного анализа.

Таблица 3. Влияние хронотерапии на вариабельность АД (ВАД)

ГРУППА	Тип приема	N	ВСАДд	ВДАДд	ВСАДн	ВДАДн
Гр. «ХТ»	1 прием.	117	13.9±3.4	11.2±2.9	13.1±4.3	10.2±3.4
	Через 12 мес.	117	10.1±2.9	8.5±2.8	10±2.9	8.4±2.5
P		-	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Гр. «ОЛ»	1 прием.	84	12.8±3.3	10.2±2.7	12.4±3.5	9.2±2.7
	Через 12 мес.	84	10.9±3.1	8.8±2.7	9.7±2.8	7.9±2.4
P		-	0.0002	0.0022	< 0.0001	0.0012

Примечание: p- уровень значимости по данным t- критерия дисперсионного анализа зависимых переменных (1 - 6 прием). Отмечены различия, значимые на уровне P < 0.05.

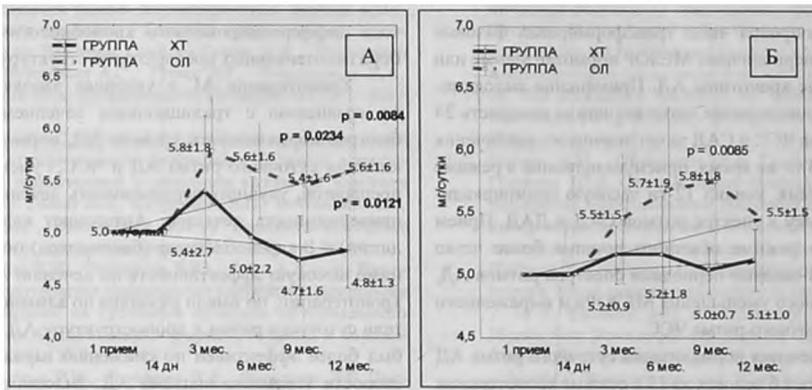
Таблица 4. Динамика значений СИСАД, СИДАД, ЦИЧСС в группах пациентов с АГ II ст. в зависимости от режима терапии

ГРУППА	Тип приема	N	СИСАД (%)	СИДАД (%)	ЦИ ЧСС (%)
Гр. ХТ	1 прием.	117	7.5±5.8	8.8±6.9	13.3±5.3
	Через 12 мес.	117	11.2±5.0	13.0±6.4	14.3±5.1
P		-	0.0001	0.0001	0.4292
Гр. ОЛ	1 прием.	84	9.1±6.5	10.1±6.8	13.6±6.8
	Через 12 мес.	84	7.4±4.7	8.6±5.8	13.3±7.6
P		-	0.0573	0.1099	0.7278

Примечание: p- уровень значимости по данным t- критерия дисперсионного анализа зависимых переменных (1 - 6 прием). Отмечены различия, значимые на уровне p < 0.05.

Только лечение в режиме хронотерапии оказало существенное влияние на степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД в виде достоверного увеличения суточного индекса (СИ) АД. В режиме обычного лечения суточные индексы АД значимо не изменились и даже имели тенденцию к уменьшению. В режиме хронотерапии амлодипин достоверно улучшал суточную динамику АД и ЧСС по сравнению с бисопрололом. При приеме амлодипина отмечено увеличение СИ САД с 8.1±5.2 до 12.6±4.8 (p<0.05), в то время как при приеме бисопролола только с 6.9±6.3 до 9.8±4.8 (p>0.05) различия изменений в динамике между АК и ББ также была значимой (p<0.05). СИ ДАД на фоне приема амлодипина в режиме хронотерапии увеличился с 10.5±6.3 до 14.3±6.4 (p<0.05), на фоне приема бисопролола - только с 7.2±7.1 до 7.8±4.9 (p>0.05). различия изменений в динамике между АК и ББ также

была значимой (p<0.05). В результате приема бисопролола циркадный индекс (ЦИ) ЧСС значимо уменьшался независимо от типа лечения, что вело к выраженному уплощению суточного ритма ЧСС. Прием амлодипина улучшал суточную динамику ритма ЧСС. Таким образом, в группе хронотерапии наблюдалась большая синхронизация ритмов ЧСС и АД, но только за счет применения амлодипина. Прием бисопролола усугублял явления внутреннего десинхроноза за счет выраженного уплощения циркадианной ритмики ЧСС. По данным анализа СМАД, в процессе лечения в общей группе ХТ имели место значимые изменения следующих СПСАД: увеличение СП «dipper» с 35.0% до 53.8% (p = 0.0021) и СП «over dipper» с 2.6% до 14.5% (p = 0.0007) на фоне уменьшения числа СП «non dipper» с 51.3% до 29.9% (p = 0.0005) и СП «night reaker» с 10.3% до 1.7% (p = 0.0030). В группе обычного



**Рисунок 1. Динамика средних суточных доз амлодипина (А) и бисопролола (Б) в течение 12 мес. в зависимости от типа лечения.**

лечения значимых изменений СПСАД не наблюдалось. Таким образом, эффективность хронотерапевтического режима назначения препаратов была выше, чем традиционного утреннего их применения для нормализации показателей СМАД.

В группе пациентов, лечившихся в режиме хронотерапии имело место значимое улучшение показателей КЖ как по данным субъективной 100 бальной оценки, так и по данным специализированного опросника. В группе пациентов, принимавших амлодипин в режиме хронотерапии имело место значимое увеличение оценочных критериев КЖ как по данным субъективной оценки (с  $77.3 \pm 8.8$  до  $80.4 \pm 6.0$  баллов,  $p = 0.0059$ ), так и по данным опросника (с  $42.1 \pm 4.5$  до  $44.4 \pm 4.1$  баллов,  $p = 0.0001$ ). Бисопролол незначимо увеличил оценку субъективную оценку КЖ в группе хронотерапии. В режиме обычного лечения динамика изучаемых показателей в зависимости от типа принимаемого ЛС была незначимой.

Первоначальная доза амлодипина и бисопролола для всех пациентов составила 5 мг/сутки. В режиме хронотерапии среднесуточная доза бисопролола к концу лечения не изменилась и осталась на исходном уровне - 5,1 мг/сутки. В режиме обычного лечения дозу пришлось увеличить до 5,7 - 5,8 мг/сутки начиная с 6 месяцев лечения. Через 12 месяцев хронотерапии средняя дозировка амлодипина уменьшилось до 4,8 мг/сутки ( $p = 0.0008$ ), но была значимо меньше, чем в режиме обычного лечения, где доза препарата увеличилась до 5,6 мг/сутки ( $p = 0.0121$ ) (рис.6).

В итоге, на фоне приема бисопролола целевой уровень АД ( $< 140/90$ ) был достигнут у 61,4% (37 из 60 чел.) пациентов в группе хронотерапии и только у 36% (12 из 33 чел.) при лечении в традиционном режиме ( $p = 0,0778$ ). Хронотерапия амлодипином позволила достигнуть целевого уровня АД у 72,6% (у 30 из 57 чел.), в то время как режиме обычного лечения - только у 39,2% (у 20 из 51 чел.),  $p = 0,1661$ .

Использование хронотерапии позволило нормализовать хроноструктуру суточных ритмов АД, показатели СМАД, достигнуть целевого уровня АД в большем числе случаев, что благоприятно сказалось на клинических

проявлениях заболевания.

В динамике в течение года наблюдения частота ХТП «МЕЗОР АГ» значимо уменьшилась в обеих группах. В группе хронотерапии к концу лечения амлодипин значимо чаще, чем бисопролол изменял форму суточной кривой из ХТП «МЕЗОР АГ» в ХТП «нормотония» (31,6% против 15,0%,  $p = 0.0353$ ), а бисопролол значимо чаще, чем амлодипин изменял ХТП «МЕЗОР АГ» на ХТП «изонормотония» как в режиме хронотерапии (8,3% против 0%,  $p = 0.0282$ ), так и в режиме обычного лечения (9,1% против 0%,  $p = 0.0311$ ). Также амлодипин незначимо, но чаще в режиме хронотерапии вызывал появление ХТП «амплитудная АГ».

Через 12 месяцев лечения у 19,6% (11 чел.) этот ХТП сохранился. У 57,1% (32 чел.) ритм полностью нормализовался (ХТП «нормотония»). У 7,1% (4 чел.) трансформировался в ХТП «МЕЗОР АГ», еще 7,1% (4 чел.) - в ХТП «фазовая АГ». У 7,1% (4 чел.) концу лечения определялись ХТП «изонормотония», у 1 - в «аллонормотония». Таким образом, медикаментозная терапия позволила нормализовать суточный ритм АД только у половины пациентов. При этом АГ сохранилась у 19 человек, что составило 33,9%. В режиме хронотерапии амлодипин вызывал нормализацию суточного ритма АД в 82,3%, бисопролол в 47,6% ( $p = 0.0436$ ). Бисопролол даже в режиме хронотерапии у 19,4% не изменил первоначально аperiodичный ритм АД. В режиме обычного лечения оба препарата практически одинаково влияли на изучаемый ХТП.

Изменения фазовой структуры ритма АД в сторону нормализации произошли у большинства пациентов, имевших первоначальный ХТП «фазовая АГ» независимо от режима лечения и типа принимаемого препарата. В результате приема амлодипина в режиме хронотерапии у 6 из 9 человек ритм АД был полностью нормализован, у 2-х - трансформировался в ХТП «амплитудная АГ» и у 1 человека в ХТП «аллонормотония». При применении бисопролола в режиме хронотерапии нормализация суточных ритмов АД была получена у 4 человек из 7. Амлодипин оказался более эффективным в отношении ХТП «фазовая АГ». Независимо от режима лечения он значимо чаще нормализовал уровень и суточный ритм АД.

Тогда как бисопролол чаще трансформировал фазовые нарушения в аperiodичные МЕЗОР нормотензивные или гипертензивные хронотипы АД. Применение амлодипина в режиме хронотерапии четко улучшило мощность 24 часовых ритмов ЧСС и САД за чет значимого увеличения их амплитуд. В то же время, прием амлодипина в режиме обычного лечения, усилил 12-ти часовую семициркадианную периодику в спектре ритмов САД и ДАД. Прием бисопролола в режиме обычного лечения более четко формировал 24 часовые периодики спектров ритмов АД, на фоне значимого уменьшения МЕЗОРа и выраженного уплощения суточного ритма ЧСС.

К концу лечения нормализация суточного ритма АД была достигнута у 6 человек из 13 в режиме хронотерапии (все из группы амлодипина), в группе обычного лечения - только у 1 (также амлодипин). При этом в группе обычного лечения «амплитудная АГ» трансформировалась в «МЕЗОР АГ» у 2 человек, принимавших амлодипин и в «изонормотензию» - у 1 человека из группы, принимавшей бисопролол. В группе хронотерапии - у 3 человек, принимавших бисопролол амплитудные изменения сменились на хаотичные недифференцируемые колебания. На фоне хронотерапии отмечено достаточно четкое уплощение суточных ритмов ЧСС, САД и ДАД на фоне снижения МЕЗОРа ритмов. Но при приеме бисопролола уплощение суточной периодики было более выраженным.

## Заключение

Исходя из результатов нашего исследования, мы заключили, что у больных АГ, работающих вахтовым методом в Заполярье, хронобиологические нарушения суточных ритмов обусловлены нарушением соотношения внутренней и внешней синхронизации физиологических процессов (десинхронозом) под влиянием условий вахтового труда. Наиболее важными в формировании клинических и гемодинамических изменений являются атипичные гипертензивные хронотипы, характеризующиеся фазовыми нарушениями («фазовая АГ», «МЕЗОР-фазовая АГ»), низкоамплитудным ритмом или колебаниями, не имеющими ритмичной структуры («аperiodическая АГ»). В этом случае только терапия с учетом хронотипа суточного ритма АД, точно воздействующая на значения акрофазы, амплитуды, МЕЗОРа ритма, может нормализовать суточную ритмику сердечно-сосудистой системы, в отличие от простой коррекции суточного профиля АД. Результатом воздействия гипотензивной хронотерапии стали восстановление и синхронизация циркадианных ритмов САД и ДАД, с уменьшением блуждания акрофазы, а также повышение амплитуды ритма, нормализация МЕЗОРа и суточного индекса АД. Данные изменения свидетельствуют о хронокорректирующем характере ме-

тогда дифференцированного хронобиологического подбора гипотензивных препаратов на структуру ритмов АД.

Хронотерапия АГ в условиях заполярной вахты, по сравнению с традиционным лечением, позволила быстрее нормализовать уровень АД, нормализовать показатели суточного ритма АД и ЧСС, уменьшить дозы препаратов, улучшить переносимость лечения, повысить приверженность лечению. Антагонист кальция (амлодипин) и β-адреноблокатор (бисопролол) показали сравнимо высокую эффективность по лечению АГ в режиме хронотерапии, но имели различия по влиянию на показатели суточного ритма и хроноструктуру АД. Бисопролол был более эффективен по снижению вариабельности и скорости утреннего подъема АД; амлодипин превосходил бисопролол по влиянию на суточный профиль АД. Исследование показало высокую эффективность применения амлодипина при АГ с фазовыми нарушениями, «МЕЗОР» АГ, низкоамплитудных типах АГ, а бисопролола при высокоамплитудной АГ, «МЕЗОР» АГ.■

*Шуркевич Нина Петровна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности НОКК Филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», Тюмень; Шипицына Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», Тюмень; Ветошкин Александр Семенович – кандидат медицинских наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики, МСЧ ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ», п. Ямбург; Гапон Людмила Ивановна – Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», Тюмень; Губин Денис Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биологии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень; Пошинов Федор Андреевич – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог высшей категории, МСЧ ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ», п.Ямбург; Автор, ответственный за переписку – Шипицына Наталья Владимировна, к.м.н. врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», адрес для переписки: 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Тел. служ. [3452] 20-73-86 Факс [3452] 20-53-49. Тел. Сотовый 89222619912. E-mail natalybelozerova@mail.ru*

## Литература:

1. Кривошеков С.Г. Биоритмологические маркеры дизадаптации при вахтовом труде на Севере // Росс. Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98, N 1. С. 57-71.
2. Губин Д.Г., Г.Д. Губин. Хроном сердечно - сосудистой системы на различных этапах онтогенеза человека. Тюмень, 2000. 196 с.

3. Хронобиологическая характеристика ритмов артериального давления у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере» Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г., Белозерова Н.А., Пошинов Ф.А. Медицинский альманах цЗ (16), 2011. С.54-60.
4. Ветошкин А.С., Суточный профиль и хроноструктура ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях вахты на Крайнем Севере / Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г., Белозерова Н.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - N1. - С.38-46.
5. Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Деев А.Д. и др. Влияние хронотерапии различными антигипертензивными препаратами на суточный профиль артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; N 7(1): 6-18
6. Заславская Р.М., Бунытиян Н.Д., Васькова Л.Б. Перспективы использования хронотерапии при гипертонической болезни // Фармация. - 2006. N 4. С. 28-30.
7. Hermida R.C., Ayala D.T., Calvo C., Portaluppi F., Smolensky M.H. Chronotherapy of hypertension: Administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure // Advanced Drug Delivery Reviews. 2007. Vol.59. P. 923-939.
8. Порога А.Н., Ощепкова Е.В. Цагареишвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. М.: Медика, 2007. 72 с.
9. Halberg F., Halberg J. Chronobiologic assessment of human blood pressure variation in health and disease / in F. Halberg eds. Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Steinkopff-Darmstadt, 1984. P. 137-156.
10. Cugini P. Chronobiology: Principles and Methods - Medical Semeiology and Methodology // Annali Istituto Superiore di Sanita. 1993. Vol. 29. P. 483-500.