

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

## Успехи и нерешенные вопросы хронотерапии артериальной гипертензии в условиях Заполярной вахты

1 - Филиал ФГБУ НИИК СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; 2 - ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ». Филиал «Медико-санитарная часть», г. Ямбург; 3 - ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства здравоохранения и социального развития РФ, г. Тюмень

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

## Successes and challenges of chronotherapy of hypertension in the Polar monthly rotational shift-workers

### Резюме

Оценены проблемные аспекты применения метода хронотерапии артериальной гипертензии в условиях вахты в заполярном вахтовом поселке Ямбург (п-в Ямал, Надымский район). Наряду с доказанной эффективностью хронотерапии в виде более значимого, чем при стандартном лечении снижения клинического и суточного АД, улучшении параметров суточного профиля АД по данным хронобиологического анализа и клинического течения АГ, были проанализированы проблемы и перспективные задачи этого прогрессивного и рационального метода лечения. Они заключались в методологических трудностях корректного контроля результатов лечения, приверженности пациентов предписанным хронотерапевтическим схемам лечения, а также в сложности хронобиологической интерпретации данных СМАД, полученных на фоне хронотерапии препаратами разных групп.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хронотерапия, приверженность лечению, проблемы лечения

### Summary

Current perspectives and challenges of chronotherapeutic strategy in monthly rotational shift-workers of arctic, Yamburg (Yamal) were analyzed. Chronotherapy proved to have higher effectiveness by comparison to non-personified treatment in reducing office and 24-hour ambulatory monitored blood pressure, improving the parameters of circadian rhythm and also revealed to be beneficial in terms of clinical course of hypertension. On the other hand, some still unresolved challenges, limiting a broader use of this progressive method and as yet preventing chronotherapy from absorbing of standard treatment strategy, were identified and analyzed. It included the complexity of chronobiologic algorithm itself, needed for correct interpretation and control of treatment and its outcome, low patient's compliance with prescribed chronotherapeutic regimens, and diversity of physiologic and chronopharmacologic background mechanisms, which make interpretation of chronotherapy with drugs of different groups a tougher task.

**Key words:** hypertension, chronotherapy, compliance, therapy challenges

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ), несмотря на наличие широкого профиля антигипертензивных средств, является сложным заболеванием с точки зрения выбора препарата для конкретного больного [1]. С учетом различий индивидуальных суточных ритмов АД артериальную гипертензию можно рассматривать как хронобиологическую проблему, так как одним из механизмов формирования заболевания подразумевается участие множества нарушений околосуточных механизмов регуляции или

адаптации [2]. Есть все основания предполагать, что изменения времени применения отдельных лекарственных средств (ЛС) будут существенно влиять на конечный терапевтический результат. Поэтому вопрос выбора критериев для определения оптимального времени суток проведения тех или иных терапевтических мероприятий является актуальным. При этом данные критерии должны быть доступными и отражать индивидуальные особенности биоритмов. Эффективность применения хронотерапии (ХТ) в лечении различных заболеваний по-

казана во многих работах отечественных и зарубежных авторов [3,4,5,6,7], а по данным крупного исследования «МАРЕС» показана проспективная значимость ХТ в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений [8]. Необходимость сочетать терапию основного заболевания с потребностью коррекции выраженных проявлений десинхронизации, наблюдающихся у вахтовиков, работающих на Севере нашей страны [9,10], является еще одной, самостоятельной задачей хронотерапевтического направления в лечении. Проблемы хронокоррекции терапии АГ, встающие в процессе работы перед практическим врачом, все же освещены мало и недостаточно. Все это мешает широкому применению ХТ в клинической практике.

**Цель исследования** - анализ эффективности и проблем (нерешенных вопросов) метода хронотерапии АГ в условиях заполярной вахты.

## Материалы и методы

408 мужчинам в возрасте 20-59 лет (работникам заполярной вахты), состоявшим на диспансерном учете с диагнозом АГ II ст., было предложено участие в 12-ти месячной программе хронотерапевтической коррекции антигипертензивной терапии (АГТ). Из них 294 человека прошли полный курс лечения и обследования. 174 пациента были пролечены в режиме хронотерапии (ХТ) и 120 в режиме обычного лечения (ОЛ) антигипертензивными препаратами (АГП): блокатором медленных кальциевых каналов (БМКК) амлодипином в дозе 5-10 мг/сут.; ингибитором ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) лизиноприлом в дозе 5 мг/сут. и  $\beta$ -адреноблокатором (БАБ) бисопрололом в дозе 5-10 мг/сут. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол одобрен этическим комитетом Филиала ФГБУ НИИХ СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Пациенты обеих групп наблюдались непосредственно в условиях заполярной вахты в поселке Ямбург на базе МСЧ ООО «Газпром Добыча Ямбург». Стадию (ст.), степень (степ.) повышения АД и риск оценивали на основании рекомендаций ВНОК (2008 г.). Критерии включения: наличие АГ II ст. с 1-й, 2-й степ. и высокий риск (III), дневной режим трудовой деятельности с обязательным ночным отдыхом. Критерии исключения: ИБС, аритмии, ХСН, ФК III и IV по классификации NYHA, эндокринные заболевания, ожирение. Пациенты обследованных групп были сопоставимы по возрасту ( $48,0 \pm 6,1$  года), длительности течения АГ в анамнезе ( $7,4 \pm 3,0$  года), значениям клинического АД ( $157,5 \pm 13,7$  и  $106,7 \pm 8,8$  мм рт.ст.). Длительность пребывания на Севере составила  $17,5 \pm 7,0$  года. Группы ХТ и ОЛ не различались по режиму вахтования и по характеру трудовой деятельности. В группе ХТ обязательным условием был самостоятельный контроль АД (СКАД). Стандартный и хронобиологический анализы данных СМАД осуществлены с помощью встроеного и специализиро-

ванного компьютерного программного обеспечения. Используются следующие методы ХТ: «превентивный» и метод «навязывания ритма».

Анализ результатов проведен с помощью программного пакета Statistica, версий 6,0- 8,0 (США). Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  - средняя,  $SD$  - стандартное отклонение. Определение уровней значимости различий выполнено с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Для обработки данных применяли стандартные одно- и многофакторный дисперсионный анализы и непараметрические методы в зависимости от типа распределения. Различия сравнимых величин считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

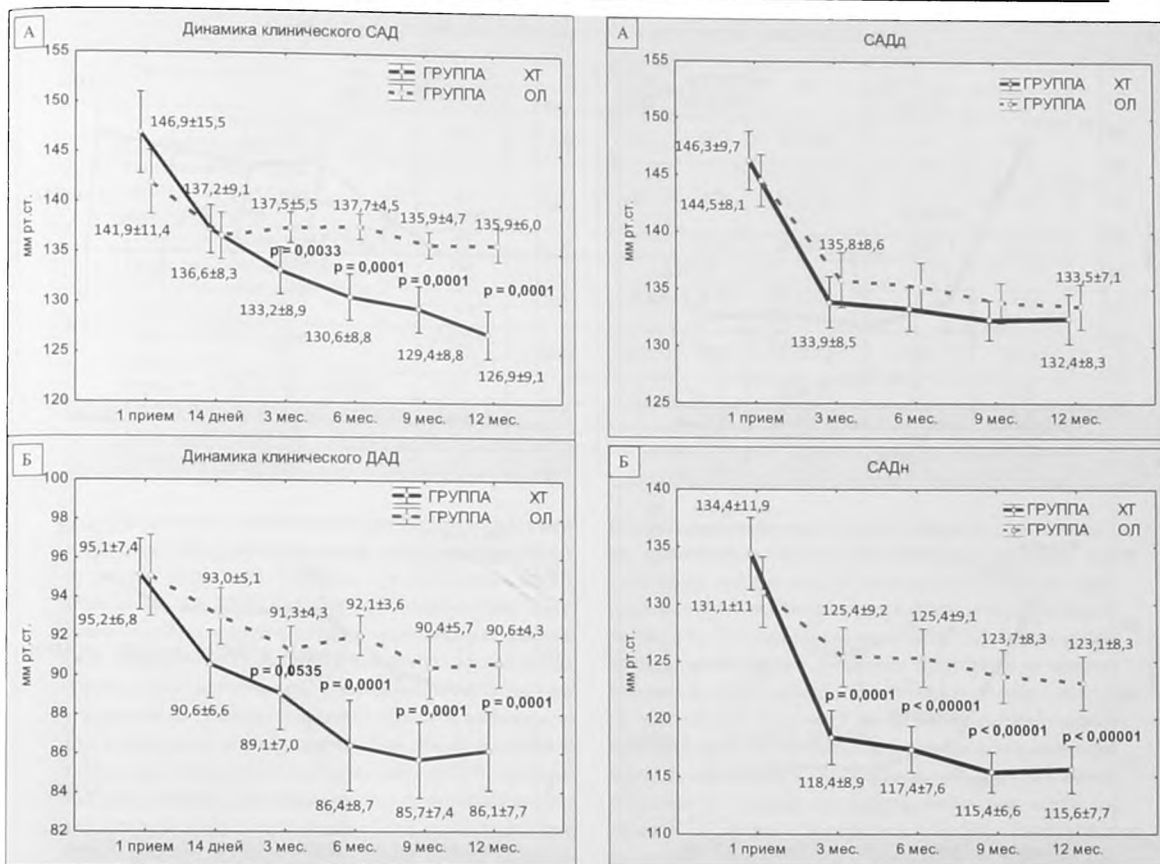
Эффективность ХТ очевидна. В сравнении с ОЛ удалось более значимо снизить клиническое АД и добиться выраженного гипотензивного эффекта в отношении дневных и ночных значений АД по данным СМАД (рис. 1). ХТ позволила достичь целевые уровни АД у 68% из числа пролеченных пациентов, тогда как в режиме ОЛ только у 35% ( $p = 0,0001$ ); существенно увеличить степень приверженности АГТ. В режиме ХТ через 12 месяцев 100% пациентов продолжили прием назначенного ЛС, тогда как в режиме ОЛ 22,1% больных отказались от приема препарата.

ХТ в отличие от обычного режима лечения более выражено снижала дневные и ночные значения САД и особенно ДАД. Причем гипотензивный эффект наблюдался значительно раньше (рис.2) на фоне улучшения суточного профиля АД (СПАД) за счет увеличения значений суточных индексов АД до уровня «dipper» (СИ = 10-20%) (рис.3). В результате применения ХТ по данным анализа СМАД, в группе ХТ прослеживалось четкое и достоверное увеличение числа «dipper» в процессе лечения с 51,7% до 69,5% ( $p = 0,0013$ ) по САД и с 40,2% до 52,9% ( $p = 0,0181$ ) по ДАД. В группе ОЛ всего лишь 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 результате годичной ХТ было получено устранение высокочастотных (ультрадианных) осцилляций в спектре суточного ритма АД (снижение вариабельности АД по данным СМАД), нормализация параметров утреннего подъема АД, а также выраженное улучшение хронобиологических параметров суточных ритмов АД, что хорошо видно на рисунке 4 А и Б.

Несмотря на очевидные успехи ХТ, все же мы столкнулись с рядом вопросов. Начнем с того, что первоначально участие в научно-исследовательской программе было предложено 408 пациентам северной группы. Из них только 294 человека (72,1%) полностью завершили все этапы исследования. При этом в группе ХТ отказались от участия в программе 47 человек из 221 (22,3%), тогда как в группе ОЛ – 67 человек из 187 (35,8%),  $p = 0,0012$ .

Как видно из данных таблицы 1, отказавшиеся от участия в программе пациенты групп ХТ и ОЛ значимо



**Рис. 1.** Динамика средних «офисных» значений САД (А) и ДАД (Б) у пациентов с АГ северной группы в зависимости от режима приема в течение года.

Примечание: р – уровень значимости различий между гр. «ХТ» и «ОЛ».

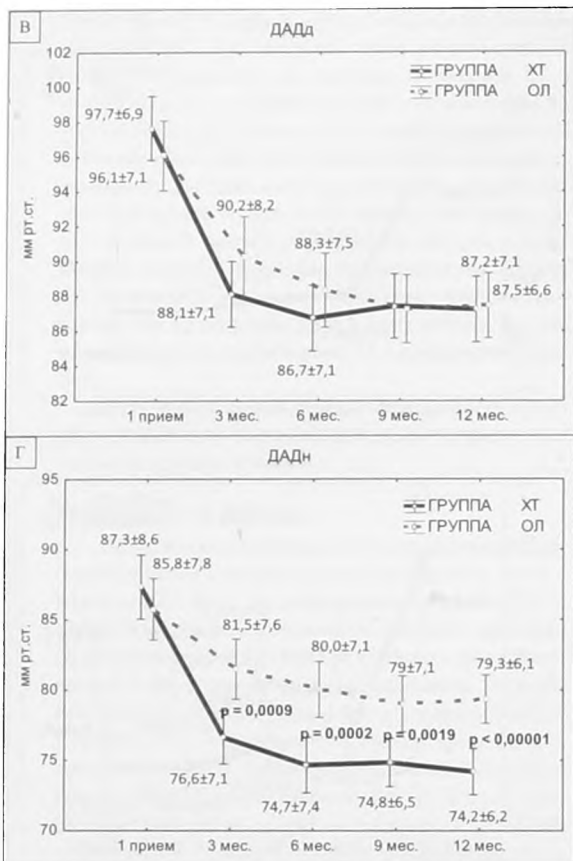
не различались между собой по причинам отказа от исследования. Но все же нужно выделить несколько ведущих, которые вызывали затруднения в лечении также и у лиц, полностью завершивших исследование.

Медицинские причины составили всего 10,5%: побочные эффекты применяемого ЛС (7,0%) и отказ из-за плохой переносимости СМАД в виде кожных проявлений, болевых ощущений и т.д. (3,5%). В 80,5% случаев отказ мотивировался «нежеланием» пациента лечиться из-за малосимптомного течения АГ (43%); трудностью самостоятельного контроля АД (21,1%). От проведения СМАД из-за нарушений сна, наличия стресса от накачивания манжеты, помех в выполнении профессиональных обязанностей отказались 8,8% больных.

Имели место трудности практического характера и в работе с пациентами, полностью завершивших этапы программы. Серьезной проблемой стал контроль приверженности больных предписанным хронотерапевтическим схемам лечения: несоблюдение времени назначения или дозировки ЛС. На втором месте – отсутствие контроля врачом в период нахождения пациента на межвахтовом отдыхе. На третьем – необходимость частого применения СМАД (до 6 исследований в течение года), требующая

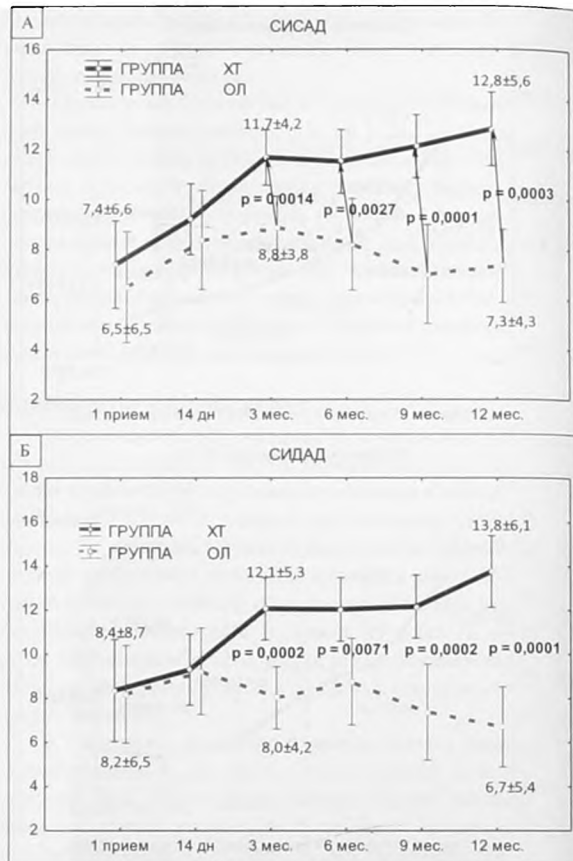
наличия достаточного числа мониторов АД (мы применяли до 6 мониторов АД одновременно в день). Трудности в реализации разных методов ХТ отмечали и другие авторы [4,11], указав в качестве основных причин длительный период полувыведения ЛС, продолжительный период подбора терапии, необходимость частых СМАД. Существенным ограничением данного метода лечения стала недостаточная воспроизводимость максимумов (акрофаз) или минимумов (батифаз) суточных ритмов АД, в том числе предсказанных [12], что не позволяет однозначно рекомендовать то или иное время приема АГП и требует постоянного динамического контроля АД. Поэтому на практике мы применяли назначение АГП вечером (на ночь) или традиционно: утром. Только фазовые нарушения суточных ритмов требовали более-менее точной «привязки» времени назначения к доверительному интервалу положения акрофазы. При этом невозможно было отдать предпочтение конкретной хронотерапевтической схеме приема для какого-то конкретного препарата (в частности ИАПФ или БМКК) [13].

Не последнее место занимал стресс, вызванный непосредственно самим инструментальным исследованием (СМАД). Поэтому в оценке эффективности ХТ привле-



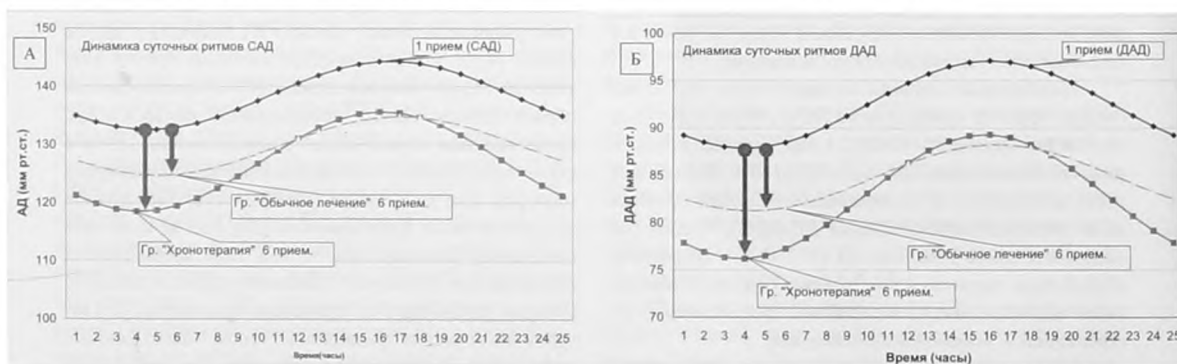
**Рис. 2.** Годичная динамика дневных и ночных значений САД (А,Б) и ДАД (В,Г) у пациентов с АГ II ст. северной группы, в зависимости от режима терапии

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



**Рис.3.** Динамика СИСАД (А) и СИДАД (Б) в зависимости от режима терапии

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



**Рис. 4.** Динамика популяционных плексграмм суточных ритмов САД (А) и ДАД (Б) в зависимости от режима лечения

кает внимание использование более доступного метода самоконтроля АД (СКАД) [14]. Но и здесь мы столкнулись с рядом трудностей: в отсутствии навыков самостоятельного измерения АД и пропуске контрольных измерений.

Проблемой стала сложность хронобиологической интерпретации данных. Несмотря на наличие специализированной программы, достаточно много времени отнимала подготовка данных СМАД к хроноанализу.

Таблица 1. Основные причины отказа от участия в исследовании

Причина отказа	ОЛ		ХТ		p	Всего	
	n=67	%	n=47	%		n=114	%
Без конкретной причины, малосимптомное течение АГ	28	41,8	21	44,7	0,7558	49	43,0
Непереносимость ЛС (появление побочных эффектов)	6	9,0	2	4,3	0,3370	8	7,0
Нежелание проведения СКАД	13	19,4	11	23,4	0,6071	24	21,1
Отказ из-за непереносимости СМАД (кожные проявления, боли в плече и т.д.)	1	1,5	3	6,4	0,1650	4	3,5
Отказ от СМАД вследствие плохого сна	22	32,8	23	48,9	0,0861	45	39,5
Отказ от СМАД без причины	1	1,5	1	2,1	0,8103	2	1,8
Отсутствие свободного времени	7	10,4	3	6,4	0,4585	10	8,8
Молодой возраст (20 - 35 лет)	11	16,4	7	14,9	0,8292	18	15,8
Другие причины	8	11,9	3	6,4	0,3293	11	9,6

Достаточно существенным недостатком ХТ стало появление гиперамплитудензии (высокоамплитудного суточного ритма АД), особенно при назначении БМКК (амлодипина) у 7-8 % больных, что имело особое значение в условиях высокой распространенности атеросклероза сосудов головного мозга в условиях северной вахты. Такие данные могут являться особенностью действия амлодипина на суточную динамику именно в данном регионе и (или) именно у вахтовиков. Ранее было показано на пациентах в Европе [15] и в Китае [16], что этот препарат как при утреннем, так и при вечернем приеме не вызывал снижения минимального ночного ДАД, а на степень снижения ночного АД более выраженный эффект оказывал утренний прием амлодипина, чем вечерний [16].

Контроль эффективности ХТ также неоднозначен. Объясняется это отсутствием систематизированных сведений об объективной ценности различных показателей СМАД в хронотерапии АГ [4]. С другой стороны, весь спектр широких возможностей хронотерапевтического подхода [20, 21] до сих пор так и остается нереализованным в большинстве исследований.

Еще один проблемный вопрос касался приемлемости использования стандартных нормативов для СМАД у вахтовиков Севера, тем более что и в группе здоровых лиц также наблюдались существенные отличия в суточной динамике АД и, особенно, ЧСС [17]. Поэтому более пристального внимания заслуживают небольшие по абсолютной величине, но достоверные различия эффективности утреннего и вечернего назначения антигипертензивных препаратов [18]. С целью приближения методов ХТ нами разработаны методические рекомендации по применению метода хронотерапии АГ в практике врача кардиолога и терапевта.

## Заключение

ХТ определяется как медицинское лечение, проводимое в соответствии с определенным графиком жизни человека, соответствующего его индивидуальным ежедневным, ежемесячным, сезонным или ежегодным биологическим часам. С другой стороны, хронофармаколо-

гия исследует побочные эффекты лекарств, возникающие на временные изменения биологических функций или симптомов заболеваний, а также изучает действие препарата на функции биологических ритмов того или иного органа [7]. При персонализированной ХТ (когда выбор времени назначения и дозировки ЛС ведется на основании результатов особенностей суточной ритмики каждого конкретного пациента) время максимальной эффективности может различаться для препаратов с различным механизмом действия. Несмотря на это, ХТ - это метод, обладающий некоторыми общими свойствами, включающими достоинства и недостатки [6, 7, 20]. Развитию и широкому внедрению ХТ в клиническую практику мешают несколько обстоятельств: основные хронобиологические данные получены в исследованиях здоровых людей и животных и не могут быть полностью применены к больному человеку; проблема расшифровки динамики ответа на применение ХТ при определенной патологии или определенного ЛС. Это заключается по нашему мнению, в кажущейся универсальности и, в то же время, в большом разнообразии нарушенных ритмических процессов при заболеваниях, проявляющихся в изменении периода, амплитуды, смещении акрофазы колебаний. Поэтому оценка биологического ритма должна быть индивидуализированной. Важной задачей является изучение патогенетических механизмов временной зависимости ХТ разными ЛС. Для этого необходимо исследование влияния ХТ на физиологическую организацию колебательных процессов в организме, особенно на отношения между первичными осцилляторами и центральными регуляторами. Необходима разработка комплексного использования хронотерапевтических методов оптимизации лечебного процесса. Одним из путей решения проблем ХТ является автоматизация и популяризация хронобиологических исследований с целью установления популяционной нормы или патологии в различных возрастных группах. В современных условиях это возможно через интернет, в использовании мобильных устройств и связи, в интеграции методов хронобиологического анализа в приборы мониторинга АД.

Таким образом, изучение хронома человека и способов его нормализации – это путь к персонализированному здравоохранению [19,20]. Прогностическое значение этих мероприятий вызывает большой интерес и нуждается в дальнейшем изучении. ■

*Гапон Л.И.* д.м.н., проф., заст. деятель науки РФ, руководитель отдела, *Шуркевич Н.П.* д.м.н., с.н.с., *Белозерова Н.В.* врач - кардиолог., Филиал ФГБУ НИИК СО РАМН «Тюменский кардиологический центр» Отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, г. Тюмень; *Ветошкин*

*А.С.* - к.м.н., врач функциональной диагностики. Диагностическое отделение, *Похионов Ф.А.* - врач-кардиолог высшей категории. Поликлиническое отделение № 2, Филиал «Медико-санитарная часть». ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ». ЯНАО. Надымский район. Пос. Ямбург., Губин Д.Г. - д.м.н., чл.корр. РАЕ, проф., зав. Кафедрой биологии. ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства здравоохранения и социального развития РФ, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - *Ветошкин Александр Семенович* – 625051. г. Тюмень, Ул. Пермякова, д. 45, кв. 7. Тел. служ. 8(34949)68241. Тел. моб. 89129240868; e-mail: vetalex@mail.ru.

## Литература:

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Патрушева И.Ф. Правильно ли мы выбираем гипотензивный препарат в повседневной амбулаторной практике и как исправить эту ситуацию? // Сердце 2003; 2(4): 185–189.
2. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Роль суточного мониторирования артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний. В кн.: Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: «Триада-Х», 2000; 211–229.
3. Хромцова О.М., Оранский И.Е. Пути оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни в современных условиях. Медицинский вестник Башкортостана. 2010; 5(4): 64–70.
4. Чибисов С.М. Основные аспекты хронофармакологии и хронотерапии. Новая аптека. 2001; 3: 42–49.
5. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan. Ther. Clin. Risk Manag. 2007; 3(1): 119–131.
6. Smith D.H.G. Pharmacology of cardiovascular chronotherapeutic agents. American Journal of Hypertension. 2001; 14(9): S296–S301.
7. Latha K., Sunil S.A., Uhumwangho M.U., Srikanth M.V., Ramana Murthy K.V. Chronobiology and Chronotherapy of Hypertension – A Review. Int. J. Health Res. 2010; 3(3): 121–131.
8. Hermida R.C. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPES study. Chronobiology International 2007; 24(4): 749–775.
9. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г. Ритмы артериального давления и частота сердечных сокращений у лиц с артериальной гипертензией в условиях Крайнего Севера. Клиническая медицина. 2006; 2: 39–43.
10. Гапон Л.И., Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П. и др. Суточный профиль и хроноструктура ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией: десинхронизация как фактор формирования болезни в условиях вахты на Крайнем Севере. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10(1): 38–46.
11. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: изд-во Русский врач, 1998. 100 с.,
12. Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Деев А.Д., Платонова Е.В., Исайкина О.Ю. Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 1: 28–32.
13. Kohno I., Ijiri H., Takusagawa M. et al. Effect of imidapril in dipper and nondipper hypertensive patients: comparison between morning and evening administration. Chronobiol. Int. 2000; 17: 209–219.
14. Бунятян Н.Д., Заславская Р.М., Васькова Л.Б., Овчинникова О.А. Концепции развития междисциплинарного научного направления – хронофармакологии. М.: Ремедиум. 2007; 4: 24–25.
15. Nold G., Strobel G., Lemmer V. Morning versus evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. Blood Press Monit. 1998; 3(1): 17–25.
16. Qiu Y.G., Chen J.Z., Zhu J.H., Yao X.Y. Differential effects of morning or evening dosing of amlodipine on circadian blood pressure and heart rate. Cardiovasc. Drugs Ther. 2003; 17(4): 335–341.
17. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г. Артериальная гипертензия в условиях Тюменского Севера. Десинхронизация и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни. М.: Медицинская книга, 2009. 208 с.
18. 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; 7(1): 6–18.
19. Корнелиссен Г., Фролов В., Чибисов С., Харлитская Е., Халберг Ф. Геномные исследования вариабельности сосудистого кровообращения (ВСК), включая МЕЗОР гипертензию, с персонализированным временным структурированием (хрономом). Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010; 4: 16–25.
20. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления. Вестник аритмологии 2000; 16: 84–94.
21. Halberg F., Cornelissen G., Otsuka K. et al. Rewards in practice from chrono-meta-analyses 'recycling' heart rate, ectopy, ischemia and blood pressure information. Journal Med. Engineer. Technol. 1997; 21(5): 174–184.