

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Митина Е.В.¹, Чибисов С.М.¹, Еремина И.З.¹, Меладзе З.А.¹, Харлицкая Е.В.¹

¹*Российский университет дружбы народов, г. Москва, ekaterina-mitina@yandex.ru*

В настоящее время понятия хронобиологии и хронофармакологии играют все более важную роль в медицинской практике. В основе этих обоих понятий лежит представление о десинхронозе. Десинхронозом называется нарушение естественного хода биологических ритмов, их взаимной согласованности. Степень проявления десинхроноза соответствует тяжести течения заболевания, поэтому по состоянию суточных ритмов жизненных функций можно судить об активности и стадии патологического процесса. В полной мере это относится к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), и в частности к гипертонической болезни (ГБ), сопровождающейся рассогласованием суточных ритмов гемодинамических параметров, экскреции vasoактивных веществ, участвующих в регуляции АД, как во времени, так и между собой. Сегодня исследования циркадных изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений так же распространены, как и острые сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, внезапная смерть). Полученные результаты исследований вносят свои коррективы в терапевтические подходы лечения, подразумевая правильное использование гипотензивной терапии.

Ключевые слова: десинхроноз, гипертоническая болезнь, суточное мониторирование артериального давления, циркадианный индекс, хрономедицина.

CHRONOTHERAPEUTIC APPROACH TO TREATING PATIENTS WITH HYPERTENSION

Mitina E.V., Chibisov S.M., Eremina I.S., Meladse S.A., Kharlitsraaya E.V.

Peoples Friendship University of Russia, Moscow

Currently, the notion of chronobiology and chronopharmacology play an increasingly important role in medical practice. The basis of these two concepts is the notion of DS. Desynchronosis called a violation of the natural course of biological rhythms, their mutual consistency. The degree of manifestation of DS corresponds to the severity of the disease, so as circadian rhythms vital functions can be judged on the activity and the stage of the pathological process. This fully applies to cardiovascular diseases (CVD) and, in particular, to essential hypertension (EH), accompanied by a mismatch of circadian rhythms of hemodynamic parameters, excretion of vasoactive substances involved in the regulation of blood pressure, both in time and among themselves. Today the study of circadian changes in blood pressure and heart rate are also common, as well as acute cardiovascular disease (myocardial infarction, cerebrovascular accident, sudden death). The results obtained are making adjustments to the therapeutic treatment approaches, implying the proper use of antihypertensive therapy.

Keywords: desynchronosis, hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, the circadian index chronomedicine.

В настоящее время понятия хронобиологии и хронофармакологии играют все более и более важную роль в медицинской практике [1; 10]. В основе этих обоих понятий лежит представление о десинхронозе. Десинхронозом называется нарушение естественного хода биологических ритмов, их взаимной согласованности [7]. Степень проявления десинхроноза соответствует тяжести течения заболевания, поэтому по состоянию суточных ритмов жизненных функций можно судить об активности и стадии патологического процесса [3; 7]. В полной мере это относится к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), и в частности к гипертонической болезни (ГБ), сопровождающейся рассогласованием суточных ритмов

гемодинамических параметров, экскреции вазоактивных веществ, участвующих в регуляции АД, как во времени, так и между собой [3; 17]. Сегодня исследования циркадианных изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений так же распространены, как и острые сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, внезапная смерть) [13; 14]. Полученные результаты исследований вносят свои коррективы в терапевтические подходы лечения, подразумевая правильное использование гипотензивной терапии [10].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире [3; 6]. 9,4 миллиона ежегодных случаев смерти в мире, или 16,5% всех случаев смерти, может быть обусловлено повышенным артериальным давлением [6]. По прогнозам, к 2030 году около 23,3 миллионов человек умрет от ССЗ, главным образом от болезней сердца и инсульта [6]. По приведенным ниже статистическим данным в таблицах 1 и 2 по Российской Федерации за последние годы ССЗ занимают одно из ведущих мест по заболеваемости с тенденцией к увеличению количества больных и первое место по смертности среди всех основных причин гибели граждан РФ.

Таблица 1

Заболеваемость населения по основным классам болезней на 2000 – 2012 гг.
(зарегистрировано пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни) [5]

	2000	2005	2010	2011	2012
Все болезни	Всего, тыс. человек				
	106328	105886	111428	113922	113688
из них:					
болезни системы кровообращения	2483	3278	3734	3804	3814
Все болезни	На 1000 человек населения				
	730,5	743,7	780,0	796,9	793,9
из них:					
болезни системы кровообращения	17,1	23,0	26,1	26,6	26,6

Таблица 2

Смертность по основным классам причин смерти [5]

	1990	2000	2005	2010	2011	2012
Умершие от всех причин	Тысяч человек					
	1656,0	2225,3	2303,9	2028,5	1925,7	1906,3
в том числе:						
от болезней системы кровообращения	915,5	1231,4	1299,5	1151,9	1076,0	1055,6
Умершие от всех причин	На 100 000 человек населения					
	1119,1	1529,0	1605,3	1420,0	1347,0	1331,2
из них:						
от болезней	618,7	846,1	905,4	806,4	753,0	737,1

системы кровообращения						
---------------------------	--	--	--	--	--	--

Артериальная гипертензия является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, так как ее развитие происходит в основном бессимптомно. Тем не менее ее значительное влияние вызывает развитие сердечно-сосудистых заболеваний, повреждение органов-мишеней и смерть [4; 11].

Стратификация риска развития осложнений активно внедряется во все области медицины и определяет тактику ведения больных [3; 17]. Именно поэтому ежегодно врачи стремятся к поиску более индивидуального подхода лечения пациента с учетом его возрастных, конституциональных и других особенностей организма. Метод хронотерапии, позволяющий учитывать «биологические часы» больного, является одним из таких подходов, позволяющих врачу действовать с учетом потребностей организма больного, в том числе периодичности физиологических процессов и циклов, протекающих в нем [1; 17; 18].

Применение суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в амбулаторных условиях является общепризнанным многочисленными экспертными медицинскими группами и обществами инструментом врачебной практики, особенно в области изучения артериальных гипертензий [4; 9]. Результаты его применения нашли отражение в ряде национальных руководств и рекомендаций по ведению больных с повышенным артериальным давлением (АД), а также в итоговых документах согласительных конференций, посвященных вопросам мониторирования АД [4; 9; 16; 18].

Данные СМАД позволяют сегодня проводить комплексный хронобиологический анализ АД в условиях реальной жизни пациента, по изменениям суточных колебаний АД и вариабельности судить о функционировании сложной пространственно-временной организации мультифакторной системы регуляции АД [2; 3]. Применительно к АД при этом принимается во внимание соотношение средних его значений за дневной и ночной отрезки времени. Такое соотношение называют циркадианным индексом (ЦИ). Границы ночного и дневного отрезков времени, по разным источникам, не всегда точно совпадают, но тем не менее учет ЦИ оказался весьма полезен как для диагностики заболеваний, так и для прогноза вероятности тяжелых осложнений [2].

Имеющиеся доказательства связи между показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД), степенью поражения органов мишеней и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертонической болезнью ставят вопрос о проведении стратификации больных в зависимости от степени изменений параметров мониторирования с целью прогнозирования индивидуального риска осложнений и

рационального выбора тактики лечения [2; 3]. Нарушения циркадианного ритма АД характерны для большинства больных (50–95%), страдающих заболеваниями, которые сопряжены с высокой степенью поражения органов–мишеней и высоким риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [4; 6]. Ряд авторов связывают нарушения суточного ритма АД с отдельными маркерами поражения органов-мишеней (например, массой миокарда левого желудочка, снижением функции почек, индексом массы тела), а также с ближайшим и отдаленным прогнозом; особенно выражены изменения циркадианного ритма при сочетании артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями, а также различными изменениями органов-мишеней [4; 6; 11].

Известно, что снижение ЦИ менее 1,2 отмечается при заболеваниях, связанных с вегетативной «денервацией» сердца и сопряжено с плохим прогнозом и высоким риском внезапной смерти у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [6; 12; 14].

Однако заключение о суточном профиле изменений АД и ЧСС в большинстве случаев составляется на основании мониторинга в течение одних суток. Между тем практика более длительного суточного мониторинга показала, что профиль АД не остается постоянным даже в течение нескольких следующих друг за другом дней [2; 7]. Реальные величины ночного спада и дневного (вечернего) подъема могут заметно отличаться от средних величин за условно принятые «дневной» и «ночной» отрезки [2; 7]. Поэтому выявление детального суточного профиля АД и ЧСС может доставить более детальную информацию о состоянии обследуемого [2]. Обследования пациентов, связанные с изменениями циркадных ритмов, требуют продолжительности измерения периода от 48 часов и более с целью исключения феномена Regression-to-themean [20].

Также проведенные эпидемиологические исследования, полученные с использованием СМАД, показали, что существуют гендерные различия в циркадианной ритмичности артериального давления и ЧСС [1; 6]. Как правило, у мужчин выявляются более низкие значения ЧСС и более высокое артериальное давление, чем у женщин, причем это выражено более отчетливо в отношении систолического, чем диастолического кровяного давления. Эти различия выражены в молодом возрасте и сглажены у людей старше 50 лет [6].

Проведен ряд клинических исследований с учетом хронофармакологического подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Значительная часть исследований описана в работах многих авторов, в том числе Заславской Р.М., Ольбинской Л.И., Халберга Ф., Асланяна Н.А., Комарова Ф.И. В работах Заславской Р.М. с соавт. показано значительное число примеров терапии с применением хронотерапии в лечении ряда кардиологических

заболеваний, в том числе гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда. Так, например, проведено комплексное хронодиагностическое обследование 27 больных гипертонической болезнью II стадии индифферентного хронотипа [1]. Больные были разделены на 3 группы, получавшие алтиазем РР однократно в течение суток в 8, 14 или 20 ч. Временную организацию сердечно-сосудистой системы изучали методом ауритмометрии в течение 3 суток через 4-часовые интервалы, включая ночное время, перед началом и в конце курса лечения [1]. Сравнительно более быстрое достижение терапевтического эффекта при приеме алтиазема в вечернее время позволяет рекомендовать его хронотерапевтическое применение в этот временной период, что сократит курсовую дозу препарата и соответственно сроки лечения. Профессором Заславской Р.М. с соавт. проведено исследование у 42 больных гипертонической болезнью II степени 4. Больные были разделены на 2 группы: 20 пациентов (группа сравнения) получали капотен по 12,5–50 мг 3 раза в день, 22 пациента – 1 раз в день в тех же разовых дозах за 1,5–2 ч до наступления акрофазы АД. Показатели центральной гемодинамики изучены методом эхокардиографии, регионарной гемодинамики – методом реоэнцефалографии до начала и в конце лечения [1]. Хронотерапия капотеном больных гипертонической болезнью, проводимая в амбулаторных условиях, имеет явные преимущества перед общепринятым лечением: устраняет побочные реакции, обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект при существенно меньшей курсовой дозе препарата, что обуславливает ее очевидную экономическую эффективность [13].

В проведенное исследование Днепропетровской государственной медицинской академии был включен 321 больной (188 мужчин и 133 женщины) с ГБ II стадии без анамнеза инсультов, транзиторных ишемических атак, инфарктов миокарда и сердечной недостаточности [3]. Анализировали следующие показатели суточного мониторирования АД: среднее САД, ДАД, пульсовое АД (ПАД) и среднее гемодинамическое АД (АДсред) за сутки, день, ночь, вариабельность АД во время бодрствования и сна, а также степень ночного снижения АД (СНС). «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) гипертензии и индексу площади, двойному произведению (ДП) [3]. Основные параметры изменений миокардиальной структуры и функциональное состояние сердца оценивали при помощи эхокардиографического исследования, степень гипертрофии миокарда оценивали по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Результаты исследования свидетельствуют о том, что деление пациентов по равномерности распределения повышенного систолического и диастолического АД на протяжении суток позволяет учесть направление ночных изменений АД, и это особенно важно при десинхронозе циркадного

ритма САД и ДАД [3]. Результаты исследования подтвердили целесообразность хронобиологического подхода к оценке тяжести течения АГ, поскольку он дает возможность оценить степень влияния «перегрузки давлением» по САД и ДАД во времени. Нарушение равномерности распределения АД негативно влияет на тяжесть течения ГБ. Каждый из вариантов неравномерного распределения оказывает свое специфическое влияние как на характер и прогрессирование степени поражения органов мишеней, так и на течение ГБ в целом [3].

Выбранный хронобиологический подход позволяет учитывать качественное направление ночных изменений САД и ДАД, что особенно важно при несовпадении циркадных ритмов. Определение варианта равномерности распределения САД и ДАД на протяжении суток не только улучшает качество индивидуальной диагностики тяжести течения АГ, но и позволяет назначить антигипертензивную терапию с учетом хронобиологических особенностей течения ГБ [3].

По всему миру уже применяется хронофармакологический подход лечения резистентной гипертонии [8; 17], однако для улучшения качества жизни пациентов, снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, предотвращения поражения органов-мишеней необходимо внедрять эту методику на начальных стадиях развития заболевания.

Список литературы

1. Заславская Р.М., Васькова Л.Б., Болсуновская Ю.Р. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения // Пространство и время. – 2012. – 1 (7). – С. 195-198.
2. Катинас Г.С. Возможности коррекции суточного профиля артериального давления в соответствии с результатами мониторинга // Материалы Первого российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием (Владикавказ 15-17 октября 2008 г.). - С. 30-33.
3. Колесник Т.В. Хронобиологический подход к оценке тяжести артериальной гипертонии // Украинский терапевтический журнал. – 2008. - № 2, июнь. – С. 48-53.
4. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 1 (105). - С. 7-94.
5. Российский статистический ежегодник. - М. : Росстат, 2013.

6. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень ВОЗ N 317. - 2013. – Март.
7. Чибисов С.М., Катинас Г.С., Рагульская М.В. Биоритмы и космос: мониторинг космобиосферных связей. - М. : КапиталПринт. – 2013. - 442 с.
8. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Hypertension. - 2008; 51 (6) : 1403–1419.
9. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // The JNC 7 Report. JAMA. - 2003; 289 : 2560–2572.
10. Da Silva P.M., Nobre F.L. Biological rhythms in man. Particular aspects in medicine. Hospital de Santa Marta, Lisboa. Serviço de Medicina. Acta Med Port. – 1993. - May; 6 (5) : 229–30.
11. Daniel R. and David J. Fulton. The Role of Clock Genes in Cardiometabolic Disease Pressed for time: the circadian clock and hypertension // Appl Physiol. – 2009. - Oct; 107 (4) : 1328–1338.
12. Dimitrios Syrseloudis, Ioannis Andrikou, Eirini Andrikou, Kyriakos Dimitriadis, and Christodoulos Stefanadis. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Resistant Hypertension 15 Pickering T.G., Shimbo D., Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring // The New England Journal of Medicine. - 2006; 354 (22) : 2316–2374.
13. Flack J.M., Sica D.A., Bakris G. et al. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement // Hypertension. - 2010; 56(5) : 780–800.
14. John M. Flack and Samar A. Nasser Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension // Vasc Health Risk Manag. - 2011; 7 : 777–787.
15. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A., Fernández J.R. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension // American Journal of Hypertension. - 2010; 23 (4) : 432–439.
16. Myers M.G., Haynes R.B., Rabkin S.W. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring // Am J Hypertens. – 1999; 12 : 1149–57/
17. Salvador Pertusa and Domingo Orozco-Beltran. Chronotherapy: a smart approach for refractory hypertension // BMJ Case Rep. – 2009. - Jul 26.

18. Sheps S.G., Pickering T.G., White W.B., Weber M.A., Clement D.L., Krakof L.R. et al. American College of Cardiology position statement; ambulatory blood pressure monitoring // J Am Col. Cardiol. – 1994; 23 : 1511–1513.
19. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV) // BMJ. – 2004; 328 : 634–40.
20. Zweiker R., Slany J. Zeitgemäße Hochdruckdiagnose I: Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring // Journal für Hypertonie – Austrian Journal of Hypertension. - 2012; 16 (3) : 18-24.

Рецензенты:

Торшин В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии РУДН, г. Москва.

Сяткин С.П., д.б.н., профессор кафедры биохимии РУДН, г. Москва.