

20. Troisi R.J., Weiss S.T., Parker D.R., Sparrow D., Young J.B., Landsberg L. Relationship of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension*. 1991; 17: 669—77.
21. Van Baak M.A. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. *Obesity reviews*. 2001; 2: 3—14.
22. Zang S.L., Chen X., Hsieh T.J. et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. *J. Endocrinol.* 2002; 172 (2): 333—4.
23. Burns K.D. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36 (3): 446—67.
24. Олейников В.Э., Матросова И.Б. Клиническое исследование артериальной ригидности. Часть II. Ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Возможности медикаментозной терапии. *Кардиология*. 2009; 49 (12): 51—7.
25. Wang J., Wang H., Luo W., Guo C., Wang J., Chen Y.E., Chang L., Eitzman D.T. Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2 (5): e000299.
26. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. *Consilium Medicum*. 2002; 11; 587—90.

## REFERENCES

1. Gogin E.E., Gogin G.E. *Essential Arterial Hypertension and the Associated Diseases of System of Blood Circulation: Bases of Pathogenesis, Diagnostics and Treatment Choice*. Moscow: Nyudiamed; 2006. (in Russian)
2. Oganov R.G., Alexandrov A.A. Giperinsulinemiya and arterial hypertension: coming back to United Kingdom Prospective Diabetes Study conclusions. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 10 (11): 486—91. (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. *The clinical options of a metabolic syndrome*. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2011. (in Russian)
4. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Pathogenetic aspects of an arterial hypertension at a metabolic syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 1: 49—51. (in Russian)
5. Krasil'nikova E.I., Blagosklonnay Ya.V., Baranova E.I. Shlyakhto E.V. From Lang to Reaven. Pages of history of chair of faculty therapy «The St. Petersburg state medical university of acad. I.P. Pavlova» Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. *Arterial'naya gipertenziya*. 2012; 18 (4): 358—65. (in Russian)
6. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595—607.
7. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Diabetes Mellitus*. Moscow: Universum Publishing; 2003. (in Russian)
8. Shwarts W.Ya. Bud Kolberg. Inflammation of fatty tissue (part 5). Interrelation with a physiological insulin resistance. *Problemy endokrinologii*. 2011; 6: 64—70. (in Russian)
9. Kravets E.B. *Metabolic Syndrome — a Look of the Endocrinologist: Manual for Listeners of System of Postgraduate Professional Education of Doctors*. Tomsk: Agraf-Press; 2008. (in Russian)
10. Gordyunina S.V. Insulin resistance and metabolism regulation. *Problemy endokrinologii*. 2012; 3: 31—4. (in Russian)
11. Drapkina O.M., Shifrina Y.O. Some molecular aspects of an insulin resistance. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010; 16 (5): 436—40. (in Russian)
12. Krasil'nikova E.I., Blagosklonnay Ya.V., Bystrova A.A., Baranova E.I. et al. Adipozopatiya — a key link of development of a condition of an insulin resistance. *Arterial'naya gipertenziya*. 2012; 18 (2): 164—76. (in Russian)
13. Mitkovskaya N.P., Grigorenko E.A. Sekretornaya activity of fatty tissue at patients with coronary heart disease at a metabolic syndrome. In: *Theses of Reports of the International Congress «Cardiology at the Intersection of Sciences» Together with the Fifth International Symposium on an Echocardiography and Vascular Ultrasound*. Tyumen; 2010: 187—8. (in Russian)
14. Anderson E.A., Mark A.I. The vasodilator action of insulin: implication for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension*. 1993; 21: 136—41.
15. Sawicki P.T., Heinemann L., Starke A., Berger M. Hyperinsulinaemia is not linked with blood pressure evaluation in patient with insulinoma. *Diabetologia*. 1992; 35: 649—52.
16. Khavka N.N., Orlova N.V. The role of an insulin resistance and obesity in development of an arterial hypertension. *Voенно-медицинский журнал*. 2007; 328 (3): 70—1. (in Russian)
17. Korneeva O.N., Drapkina O.M. Pathogenetic interrelations of arterial hypertension and insulin resistance. *Kardiologiya*. 2006; 6: 61—4. (in Russian)
18. Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulinresistance. *Physiol. Behav.* 2008; 94 (2): 206—18.
19. Tuck M.L. Obesity, the sympathetic nervous system and essential hypertension. *Hypertension*. 1992; 19 (Suppl.): I-67—I-77.
20. Troisi R.J., Weiss S.T., Parker D.R., Sparrow D., Young J.B., Landsberg L. Relationship of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension*. 1991; 17: 669—77.
21. Van Baak M.A. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. *Obesity reviews*. 2001; 2: 3—14.
22. Zang S.L., Chen X., Hsieh T.J. et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. *J. Endocrinol.* 2002; 172 (2): 333—4.
23. Burns K.D. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36 (3): 446—67.
24. Олейников В.Э., Матросова И.Б. Clinical trial of an arterial rigidity. Part II. Remodeling of vessels at an arterial hypertension and a metabolic syndrome. Possibilities of medical therapy. *Kardiologiya*. 2009; 49 (12): 51—7. (in Russian)
25. Wang J., Wang H., Luo W., Guo C., Wang J., Chen Y.E., Chang L., Eitzman D.T. Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2 (5): e000299.
26. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome and arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2002; 11; 587—90. (in Russian)

Получила 15.04.14  
Received 15.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.12-008.331.1-06-07-08

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С УЧЕТОМ ТРЕХСУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

**Мамонтов О.В.<sup>1</sup>, Катинас Г.С.<sup>2</sup>, Конради А.О.<sup>1</sup>, Шляхто Е.В.<sup>1</sup>, Емельянов И.В.<sup>1</sup>, Богачев М.И.<sup>3</sup>, Маркелов О.А.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341 Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Проблемная комиссия «Хронобиология и хрономедицина» РАМН, 197342 Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), 197376 Санкт-Петербург

У пациентов сотягощенным течением гипертонической болезни (ГБ) эмпирический подбор антигипертензивной терапии (АГТ) часто затруднен в связи с высокой вариабельностью артериального давления (АД) и неадекватной реакцией на прием медикаментов. Объективные методы подбора АГТ отсутствуют.

Цель. Оценить эффективность подбора АГТ с учетом особенностей профиля АД, рассчитываемого на основе анализа данных трехсуточного мониторинга у больных с осложненным течением ГБ, имеющих трудности в подборе АГТ методом эмпирического назначения препаратов.

Материал и методы. Обследован 51 пациент с ГБ в возрасте 56±19 лет с длительностью заболевания 18±13 лет, у которого не было удовлетворительного контроля АД на момент включения в исследование, несмотря на комбиниро-

ванную АГТ. Выполняли трехсуточное мониторирование АД (BPLab, Нижний Новгород) с кратностью измерения АД 30 мин с последующим расчетом профиля АД с помощью специального алгоритма, реализованного в программе ФОРМ. Вычисляли величину и время подъемов и спадов АД, определяли первую и вторую производные процесса и в соответствии с вычисленными точками роста АД назначали АГТ.

Результаты. Через 2 нед после коррекции АГТ уровень и вариабельность систолического и диастолического АД снижались. Количество пациентов, имевших повышенное АД, днем уменьшилось с 33 до 11% ( $\chi^2 = 8,4, p < 0,005$ ), ночью — с 61 до 33% ( $\chi^2 = 10,1, p < 0,005$ ), с повышенной вариабельностью АД — с 51 до 26% ( $\chi^2 = 8,2, p < 0,005$ ). Количество пациентов с неадекватным снижением АД ночью уменьшилось с 53 до 24% ( $\chi^2 = 9,3, p < 0,005$ ), число случаев с количеством эпизодов аномально высокого колебания АД — с 31 до 15 ( $p < 0,005$ ). При этом кратность приема препаратов не изменилась ( $1,68 \pm 1,1$  и  $1,73 \pm 0,8, p = 0,74$ ).

Выводы. Аппроксимация реального циркадианного профиля колебаний АД, основанная на данных трехсуточного мониторирования, является чувствительным диагностическим инструментом, использование которого облегчает подбор рациональной АГТ у больных с выраженными изменениями циркадианного ритма в тех случаях, когда эмпирическое назначение препаратов не приводило к удовлетворительному контролю АД.

**Ключевые слова:** циркадианный ритм; хронотерапия гипертонической болезни; артериальная гипертензия; подбор антигипертензивной терапии; мониторирование артериального давления.

## EFFECTIVENESS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF COMPLICATED HYPERTENSIVE DISEASE TAKING INTO ACCOUNT RESULTS OF 3 DAY ARTERIAL PRESSURE MONITORING

**Mamontov O.V.<sup>1</sup>, Katinas G.S.<sup>2</sup>, Konradi A.O.<sup>1</sup>, Shlyakhto E.V.<sup>1</sup>, Emel'yanov I.V.<sup>1</sup>, Bogachev M.F.<sup>3</sup>, Markelov O.A.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>V.A. Almazov Federal Medical Research Centre, Sankt-Peterburg; <sup>2</sup>«Chronobiology and chronomedicine» Task Group, Russian Academy of Medical Sciences, Sankt-Peterburg; <sup>3</sup>V.I. Ulyanov (Lenin) State Electrotechnical University, Sankt-Peterburg, Russia

*Empirical choice of antihypertensive therapy (AGT) for patients with complicated hypertensive disease (HD) encounters difficulties due to high variability of arterial pressure (AP) and inadequate response to intake of medicines. The objective methods for the choice of AGT methods are absent.*

*Aim.. To evaluate effectiveness of the choice of AGT taking account of AP profile calculated based on the analysis of results of 3 day AP monitoring in patients with complicated HD for whom the empirical prescription of medicines does not give the desirable result.*

*Materials and methods. The study included 51 patients aged  $56 \pm 19$  yr with HD  $18 \pm 13$  yr in duration without adequate control of AP despite combined AGT. AD was measured (BPLab, Nizhni Novgorod) every 30 min for 3 days, the AP profile was calculated by special FORM-based algorithm. Peak time and magnitude were calculated, the first and second derivatives of the process were determined, AGT was prescribed at the computed AD maximum points.*

*Results. Systolic and diastolic AP decreased within 2 weeks after AGT. The number of patients with enhanced AP in the daytime and at night and those with highly variable AP decreased from 33 to 11% ( $\chi^2 = 8.4, p < 0.005$ ), from 61 to 33% ( $\chi^2 = 10.1, p < 0.005$ ), from 51 to 26% ( $\chi^2 = 8.2, p < 0.005$ ) respectively. The number of patients with inadequate lowering of night-time AP and those with abnormally high fluctuations of AP decreased from 53 to 24% ( $\chi^2 = 9.3, p < 0.005$ ) and from 31 to 15% ( $p < 0.005$ ) respectively. The frequency of intake of AGT drugs did not change.*

*Conclusion. Approximation of real AP circadian profile fluctuations based on results of 3 day monitoring is a sensitive diagnostic tool facilitating the choice of rational AGT for patients with markedly altered circadian rhythms when empirical prescription of AGT does not ensure desired control of AP.*

**Key words:** circadian rhythm; chronotherapy of hypertensive disease; arterial hypertension; selection of antihypertensive therapy; monitoring arterial pressure.

У пациентов, имеющих гипертоническую болезнь (ГБ) и тяжелые сопутствующие заболевания, часто наблюдается не только прогрессивное повышение артериального давления (АД), но и изменение его суточного профиля, а также снижение эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) [1]. Мониторирование в течение 1 сут не способно дифференцировать случайные (ситуационные) и закономерные изменения суточного профиля АД. Эти задачи могут быть решены при записи показаний в течение нескольких суток с их последующей математической обработкой. Учет профиля может оказаться полезным для подбора индивидуальной АГТ, когда при назначении препаратов принимаются во внимание особенности АД, характерные для конкретного пациента. Теоретические предпосылки метода расчета суточного профиля АД и обоснование целесообразности такого подхода были описаны ранее [2—4].

Цель исследования — оценить эффективность подбора АГТ с учетом особенностей суточного профиля АД, рассчитываемого на основе анализа данных трех-

суточного мониторирования у больных с осложненным течением ГБ, имеющих трудности в подборе АГТ методом эмпирического назначения препаратов.

### Материал и методы

В исследовании принял участие 51 пациент в возрасте от 27 до 76 лет ( $56 \pm 19$  лет), у которого ранее проводилось стандартное суточное мониторирование. Большинство обследованных имели длительный ( $18 \pm 13$  лет) анамнез артериальной гипертензии и осложненное течение заболевания (табл. 1).

Отбор пациентов осуществляли на основе их жалоб на выраженные колебания АД. Несмотря на АГТ у них сохранялся по меньшей мере один признак неудовлетворительного контроля АД, выявленный в процессе домашнего или офисного измерения (частые повышения АД, недостаточное снижение АД ночью или высокая его лабильность).

Трехсуточное мониторирование АД каждые 30 мин (как в дневное, так и в ночное время) выполняли с использованием прибора BPLab (Нижний Новгород). Для

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных**

Показатель	Число обследованных	Встречаемость, %
Ишемическая болезнь сердца	22	43
Фибрилляция предсердий	16	33
Сахарный диабет 2-го типа	13	25
Острое нарушение мозгового кровообращения	11	22

расчета суточного профиля АД использовали программу ФОРМ, принципы разработки алгоритма которой описаны ранее [4—6]. Данные очищали от случайных выбросов, колебания с заданной моментальной частотой отфильтровывали скользящим полиномом 3-го порядка [7, 8]. Основные характеристики суточного профиля АД представлены на рис. 1 (см. вклейку).

Именно описание реального суточного профиля АД с оценкой его статистических параметров и вычисление первой и второй производных процесса — скорости и ускорения (рис. 2, см. вклейку) позволяют определять оптимальное время суток для назначения препарата: по возникновению ускорений в суточном цикле можно судить о включении в процесс управления физиологических механизмов.

Мы синхронизировали максимум концентрации препарата в плазме крови, а значит и силу его действия, с моментом, когда начинается рост первой производной АД. По возможности, начало действия препарата синхронизировали с положительным значением второй производной.

Для этого использовали графики: при выявлении значительного повторяющегося повышения АД (см. рис. 2, а, вклейка) препарат назначали, стараясь, чтобы максимум действия лекарственного средства был по возможности синхронизирован с точкой, где первая производная АД, т. е. скорость процесса, становится положительной (см. рис. 2, б, вклейка); время начала действия совпадало с точкой, в которой становилось положительным ускорение (см. рис. 2, в, вклейка). Этот момент можно назвать точкой роста АД. Синхронизация фармакокинетических свойств антигипертензивных препаратов именно с точками роста АД и является, исходя из изложенной концепции, наиболее эффективной для подбора индивидуальной АГТ.

Для профилактики полипрогмазии и повышения приверженности пациентов обычно использовали не более 2—3 препаратов, причем предпочтение отдавали комбинированным формам. При этом кратность приема не превышала двух раз в сутки.

*Дизайн исследования.* Схематически дизайн настоящего исследования представлен на рис. 3. После расчета суточного профиля АД в соответствии с описанной методикой

выполняли коррекцию АГТ, эффективность которой старались проверять через 2 нед (реально 9—29 дней) повторной оценкой профиля АД. Если имелась необходимость, АГТ корректировали вновь.

### Результаты и обсуждение

Основные проявления неадекватного контроля АД и статистическая значимость этих изменений у обследованных представлены в табл. 2. Нарушения суточного профиля АД обусловлены не только повышенным значением среднего уровня, но и повышением индекса нагрузки АД и вариабельности АД.

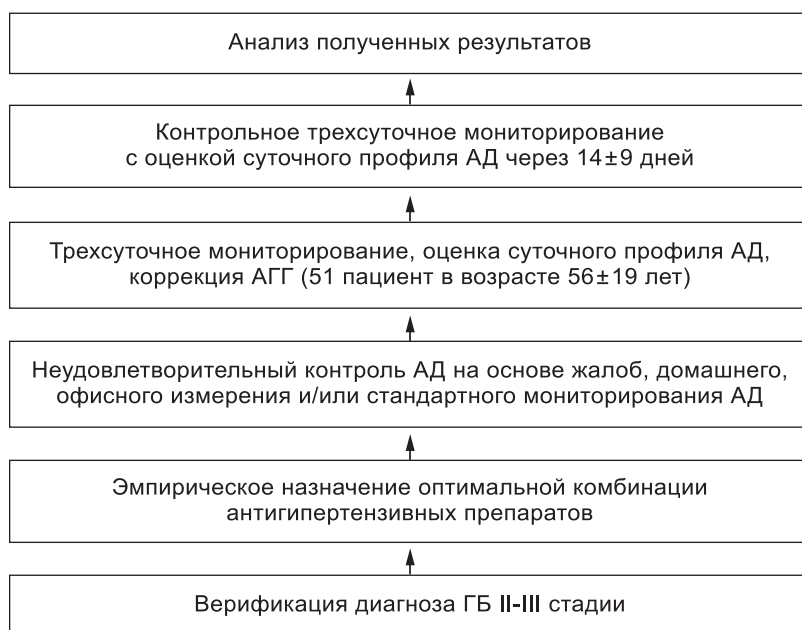
Сравнение суточного профиля АД через 2 нед после применения АГТ, подобранной в соответствии с изложенными принципами, позволило выявить, что абсолютные значения практически всех характеристик претерпели положительные изменения. Самым важным результатом коррекции было уменьшение количества пациентов с обнаруженными при первичном обследовании изменениями суточного профиля АД. Уменьшилось количество пациентов с повышением АД, а также с его вариабельностью днем (табл. 3).

Достоверно не изменилось лишь количество пациентов с повышенной вариабельностью АД ночью вероятно из-за небольшой частоты выявления этой аномалии при исходном обследовании.

После коррекции АГТ количество нон-диперов и найт-пикеров уменьшилось более чем в 2 раза, что проявилось в адекватном снижении САД и/или ДАД (рис. 4, см. вклейку).

Хотя количество пациентов, имеющих выраженные колебания АД, и не изменилось (синие столбики), но общее количество таких чрезмерных (аномальных) отклонений уменьшилось более чем в 2 раза (красные столбики на рис. 5, см. вклейку).

Число антигипертензивных препаратов с учетом фармакологических субстанций, входящих в комбини-



**Рис. 3. Дизайн исследования.**

**Таблица 2. Изменения суточного профиля АД по результатам трехсуточного мониторинга**

Показатель	Время суток	Критерий превышения	Количество обследованных		Эффект терапии (снижение показателя) ( $M \pm m$ )
			абс.	%	
Среднее САД, мм рт. ст.	День	> 140	8	16	2,6±7,4*
	Ночь	> 125	17	33	5,0±8,0*
Индекс нагрузки САД, %	День	> 30	12	24	11,5±20,9*
	Ночь	> 30	22	43	15,2±18,8
Среднее ДАД, мм рт. ст.	День	> 90	9	18	2,3±4,3
	Ночь	> 75	16	31	3,1±4,4*
Индекс нагрузки ДАД, %	День	> 30	11	22	7,3±18,3
	Ночь	> 30	18	35	18,8±26,2*
Вариабельность АД, мм рт. ст.	День	> 15/14	26	51	2,2±4,1
	Ночь	> 15/12	27		0,57±2,4

Примечание. \* — достоверное снижение показателя ( $p < 0,05$ ) после коррекции терапии.

**Таблица 3. Количество пациентов с нарушениями суточного профиля АД до и после модификации АГТ (статистическая значимость эффекта примененного метода лечения)**

Повышенный показатель	Время суток	До коррекции		После коррекции		$\chi^2$	$p$
		абс.	%	абс.	%		
АД	День	17	33	5	11	8,35	< 0,005
	Ночь	31	61	15	33	10,14	< 0,005
Вариабельность АД	День	26	51	12	26	8,22	< 0,005
	Ночь	14	27	9	18	1,40	> 0,05

рованные препараты, в ходе коррекции АГТ увеличилось с  $2,4 \pm 1,2$  до  $2,8 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ), однако кратность приема медикаментов не изменилась:  $1,68 \pm 1,1$  и  $1,73 \pm 0,8$  ( $p = 0,74$ ). Это обстоятельство особенно важно, так как доказано, что слишком частые приемы негативно влияют на приверженность пациентов к лечению ГБ [9].

Приводим 2 клинических наблюдения АГТ (рис. 6, см. вклейку).

У пациента К., 57 лет (рис. 6, а, вклейка), САД было повышено как днем, так и ночью; кроме того, оно дополнительно регулярно значимо возрастало около 12 ч (см. рис. 6, а, красная линия). Угол наклона первой производной АД заметно увеличивался около 7 ч утра. Учитывая, что время  $S_{\max}$  амлодипина в плазме крови составляет 6—12 ч, оптимальным представлялся его прием в 23 ч. При повторном исследовании среднесуточное САД снизилось с 143 до 139 мм рт. ст., а среднесуточное САД — с 121 до 115 мм рт. ст.; утреннего пика не было (см. рис. 6, а, зеленая линия).

У пациентки И., 56 лет, среднесуточное и среднесуточное САД было повышено (143 и 125 мм рт. ст. соответственно), но чрезмерный пик выявлялся в 18—19 ч. Исходя из соотношения скорости и ускорения (точка роста около 14 ч), прием вальсартана смещен на 9 ч 30 мин. Вместо верошпирона был рекомендован

гипотиазид, который за счет максимума диуретической активности через 4 ч мог бы компенсировать перенос приема вальсартана на более позднее время. При повторной оценке суточного профиля АД среднее САД днем и ночью было снижено до 140 и 118 мм рт. ст., а вечерний пик исчез полностью.

И у того, и у другого пациента число препаратов не изменилось, но увеличилась кратность приемов до двух раз в сутки, что для регуляторной АГТ является допустимым.

Хронотерапия ГБ, т. е. применение препаратов в разное время суток для того, чтобы получить наибольший лечебный эффект при наименьшей затрате средств, известна более 30 лет [10—12]. Принципом для выбора времени приема препаратов было создание условий, при которых он начинал бы действовать при наибольшей концентрации в крови к моменту подъема АД [12—17] — подход, названный превентивным [18]. В настоящее время хронотерапия ГБ характеризуется разнообразием подходов, обоснованных особенностями метаболизма препарата в зависимости от

времени его приема [19—21]. Для улучшения результатов предложено принимать препараты не в момент наступления пика АД, а предвзя его. Время опережения при этом рассчитывали так, чтобы в соответствии с фармакокинетическими свойствами препарата пик его концентрации в крови совпадал бы с пиком АД [13, 22—26]. Широкого распространения эта методика не получила, вероятно в связи с рядом причин, одна из которых — неправильность изначальной посылки: предлагалось применять препарат, когда АД уже достигло пика, что способствовало лишь его последующему снижению, а не предотвращению прироста. Кроме того, отсутствовали надежные способы вычисления пика АД.

В большинстве работ априори исходили из того, что изменения АД в течение разных суток сходны, а значит, его подъемы должны приходиться почти на одно и то же время. В качестве ограничителя мониторингового наблюдения часто приводятся гуманистические соображения, однако при этом не учитывается возможность ситуационных изменений АД, которые могут представлять собой реакцию на внешние и внутренние преходящие факторы именно в день мониторинга и могут накладываться на естественный суточный профиль АД, значительно искажая его.

Реально же в течение нескольких последующих суток профиль АД строго постоянным не остается, иначе говоря, стабильность характеристик циркадианных колебаний от одних суток к другим не является жесткой (квазистационарность). Поэтому для получения репрезентативных данных о циркадианном ритме мониторингирование должно осуществляться непрерывно в течение не менее 3 сут [27—29].

Трехсуточное мониторингирование с вычислением реального суточного профиля АД, на котором основано настоящее исследование, дало возможность отделить случайную дисперсию от закономерных колебаний показателей. Статистическая оценка реального суточного профиля АД позволила с опорой на фармакологические свойства препаратов не только уменьшить среднее значение показателя, но и вариабельность АД, нивелировать экстремальные колебания, а также восстановить его циркадианный ритм. Принцип оценки циркадианного ритма АД предложенным методом продемонстрировал свою применимость в изучении различных отклонений суточного профиля АД и в большинстве случаев позволил его скорректировать.

Безусловным ограничением настоящего исследования является открытый характер протокола. Кроме того, нами не изучено значение рассматриваемого подхода для прогноза у пациентов и объективных характе-

ристик качества их жизни. Для этого потребуются дальнейшее исследование эффективности предлагаемого метода в более многочисленных группах пациентов с последующим внедрением его в рутинную амбулаторную практику.

## Выводы

1. Аппроксимация реального циркадианного профиля колебаний артериального давления, основанная на данных трехсуточного мониторингирования, является чувствительным диагностическим инструментом у больных с тяжелым течением гипертонической болезни.

2. Использование принципов хронотерапии, основанных на расчете суточного профиля артериального давления, исходя из данных трехсуточного мониторингирования, повышает эффективность антигипертензивной терапии у больных с выраженными изменениями циркадианного ритма.

3. Пациентам, у которых эмпирическое назначение антигипертензивных препаратов не приводило к удовлетворительному контролю артериального давления, трехсуточное мониторингирование может быть рекомендовано для обоснования последующего подбора антигипертензивной терапии на основе данных о реальном суточном профиле артериального давления.

## Сведения об авторах:

**Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова**

Мамонтов Олег Викторович - канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики; mamontoffoleg@gmail.com

Конради Александра Олеговна — д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной работе.

Шляхто Евгений Владимирович — д-р мед. наук, акад. РАН, директор центра.

Емельянов Игорь Витальевич — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела артериальной гипертензии.

**Проблемная комиссия «Хронобиология и хрономедицина» РАМН**

**Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова**

Богачев Михали Игоревич — канд. мед. наук, доцент.

Маркелов Олег Александрович — аспирант.

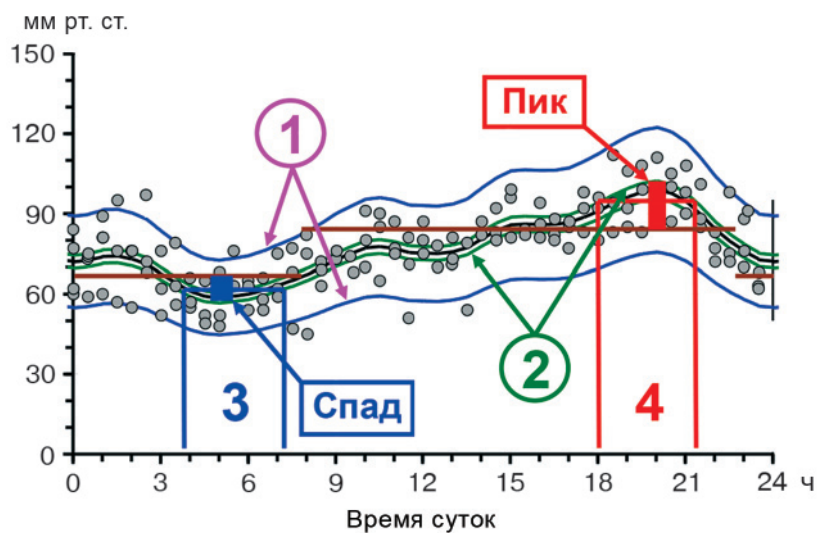
## ЛИТЕРАТУРА

1. Smith S.M. Epidemiology, prognosis, and treatment of resistant hypertension. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (10): 1071—86.
2. Карп В.П., Катинас Г.С. *Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине*. СПб.: Восточная корона; 1997.
3. Katinas G.S., Demytiev M.V., Halberg F., Grambsch P., Sorokin A.V., Cornelissen G. Evaluating the form of nonsinusoidal variations. *World Heart J*. 2011; 3 (2): 135—49.
4. Катинас Г.С. Методы анализа рядов наблюдений. В кн.: Рапопорт С.И., Фролов В.Ф., Хетагурова Л.Г., ред. *Хронобиология и хрономедицина*: Руководство. М.: Медицинское информационное агентство; 2012: 206—51.
5. Карп В.П., Катинас Г.С. Математические методы исследования биоритмов. В кн.: Комаров Ф.И., ред. *Хронобиология и хрономедицина*: Руководство. М.: Медицина; 1989: 29—45.
6. Катинас Г.С. Выявление профиля несинусоидальных колебаний. В кн.: *Адаптивная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины*. Материалы международного симпозиума, посвяща. 80-летию Н.А. Агаджаняна, 14—16 мая 2008 г. М.: Российский университет дружбы народов; 2008: 141—3.
7. Chree C., Stagg J.M. Recurrence phenomena in terrestrial magnetism. *Philos. Trans. Roy. Soc. (Lond.)*. Ser A. 1928; 227: 21—62.
8. Savitzky A., Golay J.E.M. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Analyt. Chem*. 1964; 36: 1627—39.
9. Monane M., Bohn R.L., Gurwitz J.H. et al. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am. J. Hypertens*. 1997; 10 (7; Pt 1): 697—704.
10. Gullner H.G., Bartter F.C., Halberg F. Timing antihypertensive medication. *Lancet*. 1979; 2: 527.
11. Заславская Р.М. *Суточные ритмы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями*. М.: Медицина; 1979.
12. Halberg F., Cornelissen G., Wu J., Zachariah P.K. Chronopharmacologic individualized and group assessment of outcomes in antihypertensive drug trials. In: *Proceedings of the 2-nd Annual IEEE Symposium on Computer-based Medical Systems*. Minneapolis 26—27 June 1989. Washington: Computer Society Press; 1989: 253—9.
13. Zaslavskaya R.M., Varshitskiy M.G., Teyblyum M.M. Chronotherapie bei Patienten mit Hypertonie. In: *3 DDR — UdSSR Symposium. Chronobiologie und Chronomedizin*. 1—6 Juli 1986 in Halle (Saale). Halle: Martin-Luther Universitaet Halle—Wittenberg; 1986: 38—9.
14. Little J., Sanches da la Peña S., Cornelisse G. et al. Longitudinal chronobiologic blood pressure monitoring for assessing the need and timing of antihypertensive treatment. *Progr. Clin. Biol. Res*. 1990; 341B: 601—11.
15. Заславская Р.М. *Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы*. М.: Медицина; 1991.
16. Halberg F., Cornelissen G. International Womb-to-Tomb Chronome Initiative Group: Resolution from a Meeting of the International Society for Research on Civilization Diseases and the Environment (New SIRMCE Confederation), Brussels, Belgium, March 17—18, 1995: Fairy Tale or Reality? *Medtronic Chronobiology Seminar #8*, April 1995. 12.
17. Watanabe Y., Cornelissen G., Halberg F., Beatty L., Siegelova J., Otsuka K., Bakken E.E. Harm vs. benefit from losartan with hydrochlorothiazide at different circadian times in MESOR-hypertension or CHAT. In: Halberg F., Kenner T., Fiser B., Siegelova J., eds. *Non-*

- invasive Methods in Cardiology*: Proceedings. Brno, Czech Republic, October 4—7, 2008. Brno; 2008: 149—67.
18. Заславская Р.М. Хронофармакология и хронотерапия. В кн.: Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Ред. *Хронобиология и хрономедицина*. 2-е изд. М.: Триада-Х; 2000: 197—210.
  19. Palatini P., Racioppa A., Raule G., Zaninotto M., Penzo M., Pessina A.C. Effect of timing administration on the plasma ACE inhibitory activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52: 378—83.
  20. Hermida R.C., Ayala D.E. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension*. 2009; 54 (1): 40—6.
  21. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R., Mojón A., Smolensky M.H., Fabbian F., Portaluppi F. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol. Int.* 2013; 30 (1—2): 280—314.
  22. Halberg F. Chronobiology. *Annu. Rev. Physiol.*, 1969; 31: 675—725. Русский перевод: Гальберг Ф. Хронобиология. В кн.: *Кибернетический сборник*. Новая серия. М.; 1972; вып. 19: 1—40.
  23. Halberg F., Cornelissen G., Wall D., Otsuka K., Halberg J., Katinas G. et al. Engineering and governmental challenge: 7-day/24-hour chronobiologic blood pressure and heart rate screening. *Biomed. Instrument. Technol.* 2002; 36: 89—122, 183—97.
  24. Halberg F., Cornelissen G., Otsuka K., Sanchez de la Pena S., Schwartzkopff O., Watanabe Y. et al. Why and how to implement 7-day/24-hour blood pressure monitoring? *Int. J. Geronto-Geriatr.* 2005; 8 (1): 1—31.
- REFERENCES
1. Smith S.M. Epidemiology, prognosis, and treatment of resistant hypertension. *Pharmacotherapy*. 2013; 3 (10): 1071—86.
  2. Karp V.P., Katinas G.S. *Numerical Methods of Analysis in Chronobiology and the Bases of Bioenergetics*. St. Petersburg: Vostochnaya korona; 1997. (in Russian)
  3. Katinas G.S., Dementyev M.V., Halberg F., Grambsch P., Sorokin A.V., Cornelissen G. Evaluating the form of nonsinusoidal variations. *World Heart J.* 2011; 3 (2): 135—49.
  4. Katinas G.S. Methods of analysis of series of observations. In: *Chronobiology and Bases of Bioenergetics*: Manual (edition Seaport, Vagradov, Lchesalov). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012: 206—51. (in Russian)
  5. Karp V.P., Katinas G.S. Mathematical methods of research of bio-rhythms. In: Komarov F.I., ed. *Chronobiology and Bases of Bioenergetics*: The guide. Moscow: Meditsina; 1989: 29—45. (in Russian)
  6. Katinas G.S. Detection profile of nonsinusoidal waves. In: *Adaptation physiology and Quality of Life: Problems of Traditional and Innovative Medicine*: Materials International proc. proc. The 80th anniversary Nagarjunian 14—16 may 2008. Moscow: Rossiyskiy universitet druzhby narodov. 2008: 141—3. (in Russian)
  7. Chree C., Stagg J.M. Recurrence phenomena in terrestrial magnetism. *Philos. Trans. Roy. Soc. (Lond.)*. Ser. A, 1928: 227: 21—62.
  8. Savitzky A., Golay J.E.M. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Analyt. Chem.* 1964; 36: 1627—39.
  9. Monane M., Bohn R.L., Gurwitz J.H. et al. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10 (7; Pt 1): 697—704.
  10. Gullner H.G., Bartter F.C., Halberg F. Timing antihypertensive medication. *Lancet*. 1979; 2: 527.
  11. Zaslavskaya R.M. *Circadian Rhythms in Patients with Cardiovascular Diseases*. Moscow: Meditsina; 1979. (in Russian)
  12. Halberg F., Cornelissen G., Wu J., Zachariah P.K. Chronopharmacologic individualized and group assessment of outcomes in antihypertensive drug trials. In: *Proceedings of the 2-nd Annual IEEE Symposium on Computer-based Medical Systems*, Minneapolis 26—27 June 1989. Washington: Computer Society Press; 1989: 253—9.
  13. Zaslavskaya R.M., Varshitskiy M.G., Teyblyum M.M., Chronotherapie bei Patienten mit Hypertonie. In: *3 DR — UdSSR Symposium. Chronobiologie und Chronomedizin*. 1—6 Juli 1986 in Halle (Saale). Halle: Martin-Luther Universitaet Halle—Wittenberg; 1986: 38—9. (in Russian)
  14. Little J., Sanches da la Peña S., Cornelisse G. et al. Longitudinal chronobiologic blood pressure monitoring for assessing the need and timing of antihypertensive treatment. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1990; 341B: 601—11.
  15. Zaslavskaya R.M. *Chronodiagnostic and Chronotherapy Diseases of the Cardiovascular System*. Moscow: Meditsina; 1991. (in Russian)
  16. Halberg F., Cornelissen G., International Womb-to-Tomb Chronome Initiative Group: Resolution from a Meeting of the International Society for Research on Civilization Diseases and the Environment (New SIRMCE Confederation), Brussels, Belgium, March 17—18, 1995: Fairy Tale or Reality? *Medtronic Chronobiology Seminar #8*, April 1995.
  17. Watanabe Y., Cornelissen G., Halberg F., Beaty L., Siegelova J., Otsuka K., Bakken E.E. Harm vs. benefit from losartan with hydrochlorothiazide at different circadian times in MESOR-hypertension or CHAT. In: Halberg F., Kenner T., Fiser B., Siegelova J., eds. *Noninvasive Methods in Cardiology*: Proceedings. Brno, Czech Republic, October 4—7, 2008. Brno; 2008: 149—67.
  18. Zaslavskaya R.M. Chronopharmacology and chronotherapy. In: Komarova F.I., Rapoport S.I., eds. *Chronobiology and Bases of Bioenergetics*. 2nd ed. Moscow: Triada-X; 2000: 197—210. (in Russian)
  19. Palatini P., Racioppa A., Raule G., Zaninotto M., Penzo M., Pessina A.C. Effect of timing administration on the plasma ACE inhibitory activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52: 378—83.
  20. Hermida R.C., Ayala D.E. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension*. 2009; 54 (1): 40—6.
  21. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R., Mojón A., Smolensky M.H., Fabbian F., Portaluppi F. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol. Int.* 2013; 30 (1—2): 280—314.
  22. Halberg F. Chronobiology. *Annu. Rev. Physiol.*, 1969; 31: 675—725. Русский перевод: Гальберг Ф. Хронобиология. В кн.: *Кибернетический сборник*. Новая серия. М.; 1972; вып. 19: 1—40.
  23. Halberg F., Cornelissen G., Wall D., Otsuka K., Halberg J., Katinas G. et al. Engineering and governmental challenge: 7-day/24-hour chronobiologic blood pressure and heart rate screening. *Biomed. Instrument. Technol.* 2002; 36: 89—122, 183—97.
  24. Halberg F., Cornelissen G., Otsuka K., Sanchez de la Pena S., Schwartzkopff O., Watanabe Y. et al. Why and how to implement 7-day/24-hour blood pressure monitoring? *Int. J. Geronto-Geriatr.* 2005; 8 (1): 1—31.

Поступила 15.03.4  
Received 15.03.14



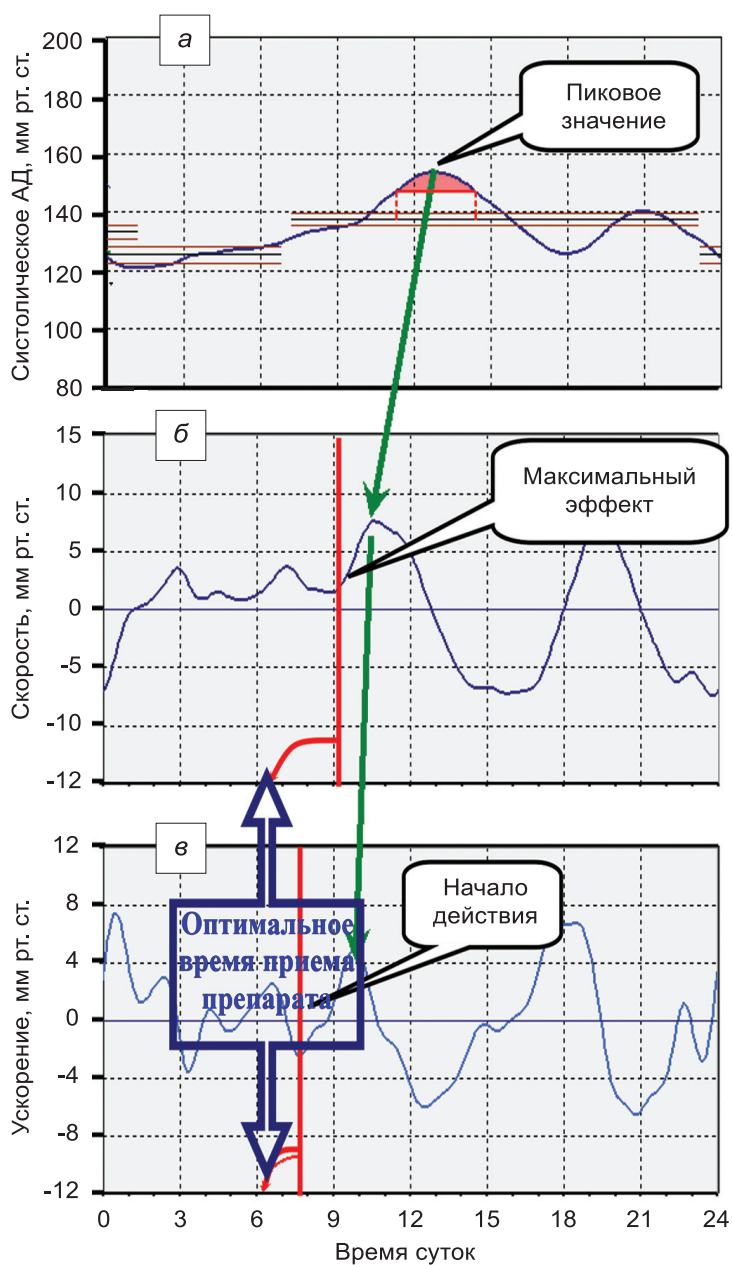


**Рис. 1. Основные характеристики профиля АД.**  
В качестве примера приведен график диастолического АД.

Серые кружки — отдельные наблюдения, полученные в течение трехсуточного мониторинга с регистрацией показателей каждые 30 мин; черная кривая — аппроксимированные значения АД; коричневые горизонтальные линии — средние ночной и дневной уровни АД.

1 — синие конгруэнтные кривые — 95% доверительные границы всех наблюдений; 2 — зеленые кривые, конгруэнтные по отношению к ходу основной кривой профиля — доверительные 95% границы аппроксимированных значений; 3 — область спада АД с 95% границами; 4 — область пика АД с 95% границами.

Красный столбик между вершиной пика и средним дневным уровнем АД — величина пика, синий столбик между наибольшим понижением (дном) и средним ночным значением — величина спада.



**Рис. 2. Принцип назначения модифицированной АГТ.**

а — динамика систолического АД; б — его первая производная (скорость прироста АД); в — вторая производная (ускорение роста АД).

Красные линии обозначают время начала и максимума действия препарата, совпадающие с началом роста второй и первой производной.

Красным цветом выделена область пикового уровня АД (превышающего более чем на 10 мм рт. ст. среднеедневное его значение).

Зеленые стрелки указывают на пиковые значения показателя.

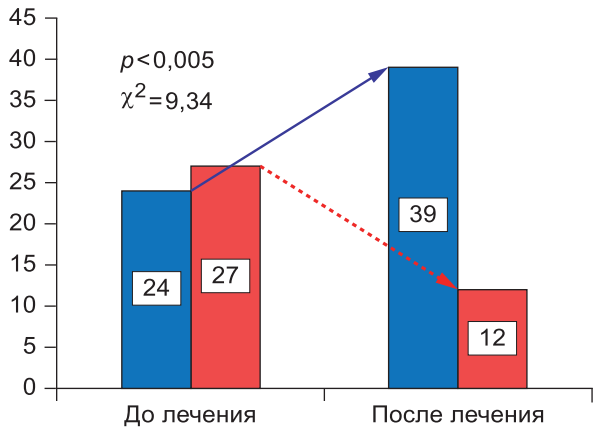


Рис. 4. Соотношение пациентов с недостаточным (нон-дипперы и найт-пикеры; обозначено красным) и адекватным (дипперы — обозначено синим) снижением систолического и/или диастолического АД ночью до и после коррекции АГТ.

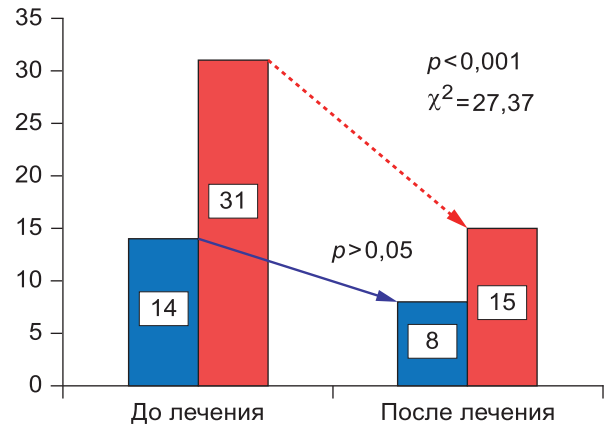


Рис. 5. Количество пациентов с избыточными колебаниями АД (обозначено синим) и количество у них избыточных пиков и спадов АД (обозначено красным) до и после коррекции АГТ.

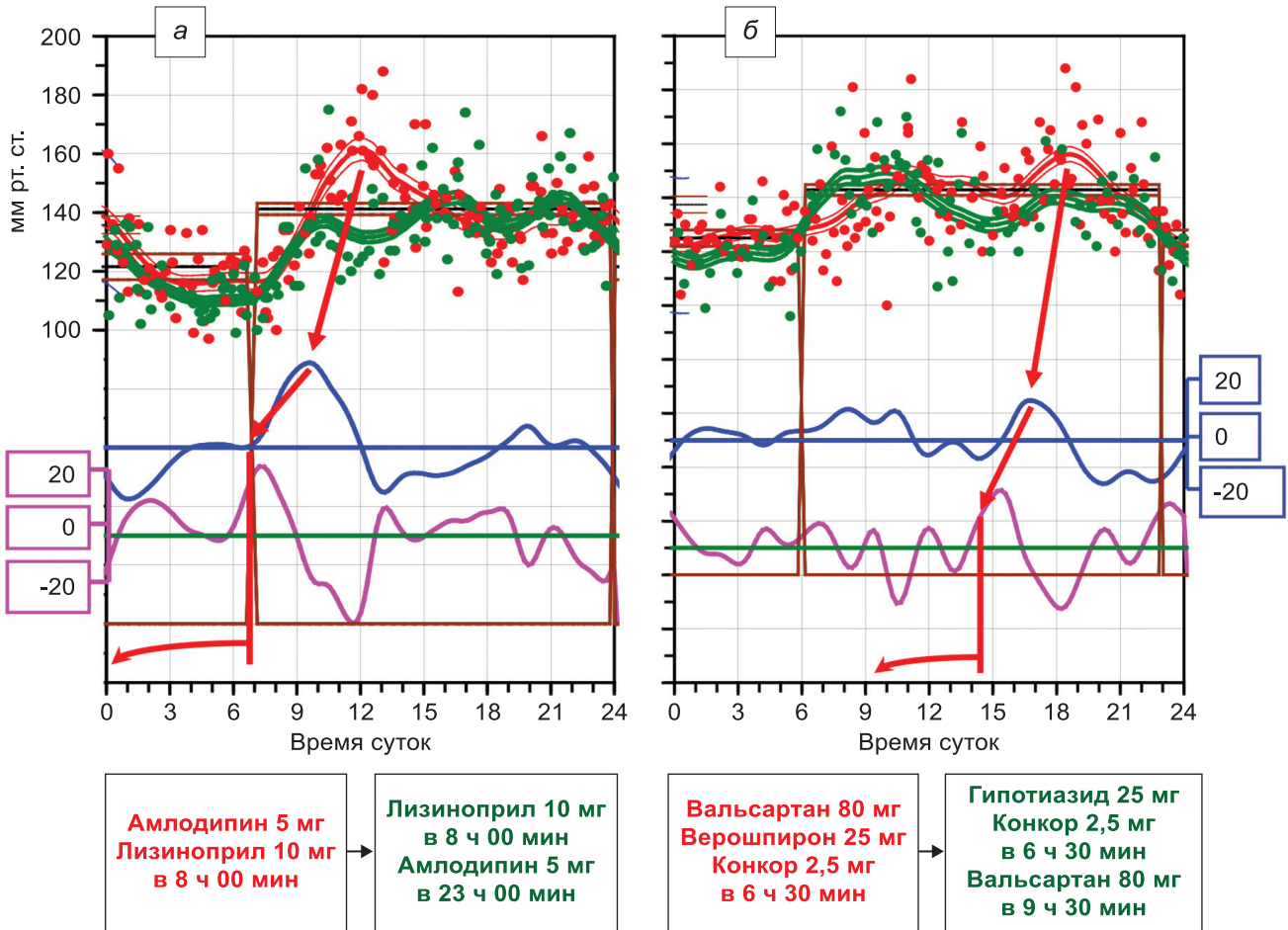


Рис. 6. Клинические примеры оптимизации антигипертензивной терапии с учетом реального профиля АД.

До оптимизации лечения: красные точки — отдельные измерения в течение 3 сут с интервалами 30 мин, наложенные друг на друга в соответствии со временем суток, красные линии — аппроксимированные значения АД и их 95% доверительные границы. Зеленые точки и линии — то же после оптимизации.

Одиночные синие линии — скорость, фиолетовые — ускорение процесса. Коричневые линии: горизонтальные — ночной и дневной уровни АД и их 95% доверительные границы, вертикальные — начало и окончание бодрствования.

Красные стрелки позволяют выбрать время приема лекарственных средств с учетом их фармакокинетических свойств. Они перемещаются по рисунку и устанавливаются врачом при помощи мыши компьютера.

По осям абсцисс — время суток. По осям ординат — слева САД (черная шкала, мм рт. ст.), ускорение (фиолетовая шкала, мм/ч²), справа — скорость (синяя шкала, мм/ч). Дозы лекарств указаны в миллиграммах.