

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С РАЗЛИЧНЫМИ СУТОЧНЫМИ БИОРИТМАМИ

Н.Ю. Цибульская, Л.С. Поликарпов, М.М. Петрова

ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздравсоцразвития России

E-mail: solna33@yandex.ru

CLINICAL AND HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH VARIOUS DAILY BIORHYTHMS

N.Yu. Tsibulskaya, L.S. Polikarpov, M.M. Petrova

Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

Цель исследования: изучить клинико-гемодинамические характеристики больных гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от типа суточного биоритма и профиля АД. В исследовании участвовало 158 больных (58 женщин и 106 мужчин, средний возраст – 41,5 [34–51] года) с впервые выявленной или не леченой гипертонической болезнью с различной стадией, степенью выраженности заболевания, риском развития сердечно-сосудистых осложнений. У всех пациентов определяли суточный биоритм при помощи международного опросника Хорна–Остберга (1976 г.), теста "сова–жаворонок" А.А. Путилова (1997); проводили суточное мониторирование артериального давления. В ходе исследования больных ГБ в зависимости от суточного биоритма выявлены особенности клинико-гемодинамических проявлений заболевания. Наличие особенностей проявления гипертонической болезни в зависимости от типа суточного биоритма предполагает разные подходы в превентивной антигипертензивной хронотерапии.

Ключевые слова: суточный биоритм, утренний биоритм, вечерний биоритм, промежуточный биоритм, гипертоническая болезнь.

The paper presents a study of clinical and hemodynamic characteristics of hypertensive patients depending on the type of circadian biorhythm and blood pressure profile. The survey involved 158 patients (58 females and 106 males) of mean age of 41.5 (34–51) with newly diagnosed or untreated hypertension with different disease stages, degrees, and hypertension risk factors. Circadian biorhythms of patients were assessed daily with the help of the international Horne–Ostberg questionnaire (1976) and the "lark-or-owl" test developed by A.A. Putilov (1997); ambulatory blood pressure monitoring was performed. The study identified clinical and hemodynamic features of hypertensive patients according to their circadian biorhythms. Data of the study suggest that different approaches to preventive chronotherapy will be beneficial in patients with different circadian biorhythm-dependent features of hypertension.

Key words: daily biorhythm, biorhythm morning, evening biorhythm, biorhythm indifferent, hypertension.

Введение

Результаты многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых изучалась польза снижения артериального давления (АД), однозначно доказали, что антигипертензивная терапия приводит к значительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Мета-анализ (VPLTT) 22000 больных эссенциальной гипертонической болезнью (ГБ) показал пользу более жесткого контроля АД для снижения риска инсульта и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [6].

Распространенность артериальной гипертонии (АГ) в РФ составляет 39,5%. Из этого числа 59,4% больных АГ принимают антигипертензивные препараты, но лишь 21,5% лечится эффективно [7]. И в большинстве исследований, выполненных за последние годы, показано, что, несмотря на широкое использование многокомпонентных схем антигипертензивной терапии, целевые цифры АД были достигнуты максимум у 60–70% больных [13].

В свете сказанного все более широкое применение получает хронотерапевтический подход в лечении ГБ. При хронотерапии препарат назначается в разных дозах на протяжении суток в зависимости от фаз биоритмов, чувствительности к нему. Такой подход позволяет создать более благоприятные условия для действия лекарств, оптимизировать терапию, улучшить ее переносимость и безопасность. Научные исследования в данной области медицины убедительно доказывают, что хронотерапия ГБ антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бетаадреноблокаторами (β-АБ), препаратами центрального действия, диуретиками и другими средствами, в том числе, пролонгированного 24-часового действия, позволяет добиться стабильного клинического эффекта в более ранние сроки при меньших дозах препаратов и лучшей переносимости, чем при их традиционном назначении, без учета суточного ритма АД [1, 3]. Однако остаются не до конца изученными суточные биоритмы АД. Зарубежными коллегами, в частности R.C. Hermida и соавт., проведен ряд

исследований по изучению влияния времени назначения гипотензивного препарата на эффективность терапии. В ряде клинических ситуаций обнаружен большой терапевтический эффект препарата при его вечернем приеме, однако нет четких критериев выбора времени назначения препарата [9, 10, 11]. В нашей стране давно и серьезно хроноструктурой суточной гемодинамики у больных ГБ и хронотерапией ГБ занимаются Р.М. Заславская и коллеги. В своих работах они используют превентивные методы антигипертензивной хронотерапии ГБ, учитывают хроночувствительность к антигипертензивному препарату, но все методики основаны на результатах суточного мониторирования АД (СМАД) [1, 2]. В литературе встречаются единичные работы по изучению взаимосвязи хронотипа человека и суточного биоритма АД, но объектом изучения выступали практически здоровые молодые люди [15]. Таким образом, изучение особенностей ГБ в разных группах пациентов с целью разработки эффективных схем антигипертензивной терапии остается актуальной задачей кардиологии.

Цель исследования: изучить клиничко-гемодинамические характеристики больных ГБ в зависимости от типа суточного биоритма и профиля АД.

Материал и методы

В исследовании участвовало 158 больных – 58 женщин и 106 мужчин в возрасте 19–59 лет (средний возраст 41,5 [34; 51] года), самостоятельно обратившихся на прием к участковому врачу с впервые выявленной или не леченой ГБ. Отбирали больных ГБ с различной стадией и степенью тяжести заболевания, риском развития сердечно-сосудистых осложнений, при отсутствии сопутствующей тяжелой соматической патологии (выраженной сердечной недостаточности, бронхиальной астмы тяжелой степени и т.п.), требующей приема постоянной лекарственной терапии. Критериями исключения также служили наличие беременности, сахарного диабета, климактерического периода, психических заболеваний.

Методы обследования включали клинический осмотр, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) аппаратом МДП-НС-02, регистрацию электрокардиограммы и ультразвуковое исследование сердца по стандартной методике. Биохимическими методами в сыворотке крови исследовали следующие показатели: уровень общего холестерина и липидный спектр, мочевину, креатинин, сахар. Методом СМАД оценивали средние показатели систолического АД (САД), среднего АД (АД_{ср}), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), двойного произведения (ДП), скорости утреннего подъема САД (ССУП_{САД}) и ДАД (ССУП_{ДАД}), скоростной индекс САД и ДАД, индексы утренних часов САД (ИУЧ_{САД}) и ДАД (ИУЧ_{ДАД}), среднедневное и средненочное САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД за дневные и ночные часы, гипертонический индекс времени САД и ДАД за дневные и ночные часы (ГИВ_{САД}-день, ГИВ_{САД}-ночь и ГИВ_{ДАД}-день, ГИВ_{ДАД}-ночь), гипертони-

ческий нормированный индекс площади САД и ДАД за дневные и ночные часы (ГИПН_{САД}-день, ГИПН_{САД}-ночь и ГИПН_{ДАД}-день, ГИПН_{ДАД}-ночь), степень ночного снижения САД и ДАД; максимальные показатели САД и ДАД днем и ночью.

Биологические ритмы определяли анкетированием международным опросником Хорна–Остберга (1976 г.) [12] и тестом “сова–жаворонок” А.А. Путилова (1997) [4]. По результатам анкетирования, по методике А.А. Путилова выделено 5 типов биоритмов, и всех пациентов соответственно поделили на – крайние хронотипы – (1) утренний и (2) вечерний; (3) промежуточный – дневной; переходные – (4) утренне-дневной и (5) вечерне-дневной. По анкете Хорна–Остберга выделены только 3 хронотипа: промежуточный (аритмик) – совпадает с 3-м типом по А.А. Путилову; “жаворонки” – все утренние типы и “совы” – все вечерние биоритмы по А.А. Путилову.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 с использованием непараметрических методов анализа. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и межквартильного интервала в виде 25 и 75 квартилей [LQ–UQ]. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Сравнение качественных признаков в независимых выборках проводилось с использованием критерия Пирсона (χ^2) с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости различий принимали p , равный или меньший 0,05.

Результаты

Среди обследованных пациентов наиболее часто диагностировали промежуточный дневной тип (аритмики) биоритма – у 64 человек. Второй по частоте встречаемости биоритм – утренне-дневной (52 человека), третий – утренний тип биоритма выявлен у 20 человек. Примерно столько же составил вечерне-дневной биоритм – 18 человек, наиболее редко регистрируемым типом оказался вечерний тип – 8 человек (рис. 1).

Подобное распределение биоритмов получено нами и по анкете Остберга: аритмиками оказался 81 человек (51,3%), жаворонками – 68 человек (43%), совами – 8 человек (5,1%). При оценке распределения пациентов по степени и стадии ГБ и типам суточных биоритмов различий не найдено ($p=0,92–0,96$). Чаще всего у больных диагностировали ГБ первой степени, первой стадии, реже – ГБ третьей степени, что обусловлено особенностями

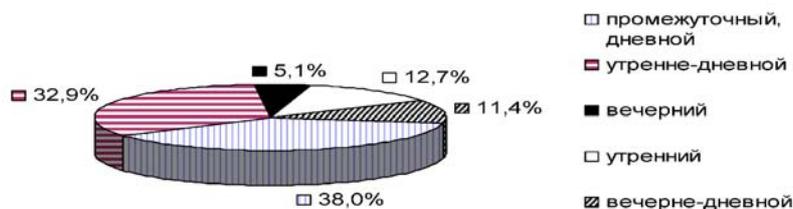


Рис. 1. Частота встречаемости суточных биоритмов у больных ГБ

выборки (впервые выявленная ГБ).

Оценивая результаты СМАД, мы нашли статистически значимые отличия параметров гемодинамики у различных типов биоритмов, наиболее выраженные при ГБ I степени. При анализе действия нагрузки повышенным АД в дневные и ночные часы у больных ГБ I степени с вечерним типом биоритма отмечено, что показатель ГИПН_{ДАД}-ночь больше (3,75 [0,75–7,9]), чем ГИПН_{ДАД}-день (0,95 [0–2,6]), $p=0,038$. Статистически значимых различий между значениями ГИПН_{САД}-день и ГИПН_{САД}-ночь не установлено ($p=0,12$), но выявлена тенденция: ночная нагрузка повышенным АД превышала таковую днем – 1,45 (0,35–2,8) и 0,3 (0,05–2,9) соответственно.

У больных ГБ с утренним биоритмом значение ГИПН_{САД}-день (1,65 [0,8–3,59]) было большим, чем ГИПН_{САД}-ночь (0,9 [0–5,64]), но не достигало статистической значимости ($p=0,2$). Нагрузка повышенным ДАД у пациентов с утренним типом биоритмов, напротив, была несколько выше ночью (ГИПН_{ДАД}-день – 1,40 [0,3–4,0], ГИПН_{ДАД}-ночь – 1,5 [0,6–7,8]), но различие не достигало статистической значимости ($p=0,2$).

Утренняя динамика АД имела свои особенности в зависимости от типа суточного биоритма. ССУП_{САД} была значимо выше у лиц с утренним типом биоритма – 4,1 (2,6–5,95) мм рт. ст./ч в сравнении с таковой у пациентов с вечерним типом биоритма – –1,0 (–5,0)–4,1 мм рт. ст./ч ($p=0,02$). Изменения показателей ССУП_{ДАД} имели такую же тенденцию, но с менее выраженными различиями между когортами пациентов с утренним и вечерним типами биоритмов – 3,7 (1,95–5,35) мм рт. ст./ч и 1,7 (3,2–6,0) мм рт. ст./ч соответственно ($p=0,12$). Скоростной индекс САД у лиц с утренним хронотипом составил 80 (52,8–135) мм рт. ст./ч и был статистически значимо выше, чем таковой у пациентов с вечерним типом биоритма – 30 (21,8–60) мм рт. ст./ч ($p=0,007$). Нами установлена аналогичная динамика и для скоростного индекса ДАД: его значения у пациентов с утренним типом биоритма (60 [35–165] мм рт. ст./ч) оказались выше, чем у лиц с вечерним типом биоритма (33 [13,6–41,1]) мм рт. ст./ч ($p=0,005$). Расчетные значения ИУЧ_{САД} ИУЧ_{ДАД} в определение которых входят вышеизложенные результаты, также оказались выше у больных ГБ с утренним типом биоритма по значениям САД и ДАД.

При этом уровень ИУЧ_{САД} у утренних типов биоритма составил 302,1 (190,4–436,3) усл. ед., а для ИУЧ_{ДАД} – 311,1 (175,7–417,9) усл. ед. в сравнении с таковыми у лиц с вечерним типом биоритма (ИУЧ_{САД} ... –139 (–290...–6,4) усл. ед., ИУЧ_{ДАД} ... –157,8 (–281,7–105,7) усл. ед. ($p=0,0003$ и $p=0,0004$ соответственно).

При анализе параметров гемодинамики у больных ГБ по результатам СМАД нами установлено, что явления десинхронизации САД, ДАД, АДср и ЧСС чаще регистрировались при ГБ II и III степени – у 7 человек (из 12 больных) наблюдались проявления десинхроноза. При ГБ I степени десинхроноз наблюдался статистически значимо реже – у 23 (из 98 пациентов) соответственно ($p=0,02$). В зависимости от стадии ГБ и наличия факторов риска подобной корреляции не обнаружено. Нами также не выявлено зависимости частоты проявлений десинхронизации параметров гемодинамики от типов суточного биоритма.

При помощи хроноанализа СМАД мы изучили 24-часовые акрофазы основных гемодинамических параметров и сосчитали медианы данных показателей (таблица).

Установлено, что 24-часовые акрофазы САД, ДАД, АДср и ЧСС у лиц с вечерним типом биоритма наступают в среднем на 2 ч позже, чем у больных с утренним типом ($p<0,001$). Различия акрофаз САД, сРАД, ДАД, ЧСС между пациентами с дневным и утренним типами биоритмов оказались хотя и меньшими, но статистически значимыми и составили около часа ($p<0,05$). Больные ГБ с вечерним и промежуточным биоритмами не различались по акрофазам САД и АДср. При этом в этих группах обнаружено различие по акрофазам ДАД и ЧСС. Акрофаза ЧСС и ДАД у лиц с вечерним биоритмом наступала в среднем на 1,5 ч позже, чем у пациентов с промежуточным хронотипом ($p<0,05$).

Обсуждение

Большинство исследований с использованием анкет для определения типа биоритма “сова–жаворонок” проведено у молодых людей в возрастной категории до 30 лет (студенты) [4, 8, 12]. Однако имеются данные, что распределение биоритмов “сова–жаворонок” в разных возрастных группах различно [14]. При сравнении частоты

Таблица

Акрофазы параметров гемодинамики в зависимости от суточного биоритма (Me [LQ–UQ])

	Вечерние биоритмы (1), n=17	Промежуточный биоритм (2), n=37	Утренние биоритмы (3), n=40	p
24-часовые акрофазы САД	16 ч 16 мин [15 ч 48 мин – 17 ч 35 мин]	15 ч 27 мин [14 ч 18 мин – 17 ч 01 мин]	14 ч 22 мин [13 ч 07 мин – 15 ч 31 мин]	1,3 – 0,005 1,2 – 0,12 2,3 – 0,008
24-часовые акрофазы АДср.	16 ч 19 мин [15 ч 11 мин – 17 ч 35 мин]	16 ч 10 мин [14 ч 19 мин – 15 ч 44 мин]	14 ч 04 мин [12 ч 58 мин – 15 ч 04 мин]	1,3 – 0,005 1,2 – 0,07 2,3 – 0,004
24-часовые акрофазы ДАД	16 ч 21 мин [14 ч 36 мин – 17 ч 27 мин]	14 ч 57 мин [13 ч 56 мин – 15 ч 40 мин]	14 ч 05 мин [13 ч 02 мин – 15 ч 03 мин]	1,3 – 0,002 1,2 – 0,03 2,3 – 0,02
24-часовые акрофазы ЧСС	16 ч 35 мин [16 ч 14 мин – 17 ч 41 мин]	14 ч 57 мин [14 ч 13 мин – 16 ч 01 мин]	13 ч 50 мин [12 ч 56 мин – 15 ч 03 мин]	1,3 – 0,00005 1,2 – 0,01 2,3 – 0,002

встречаемости суточных биоритмов с учетом возрастной категории наши результаты совпадают с литературными [14].

По итогам оценки данных, СМАД нами отмечена общая тенденция распределения нагрузки повышенным АД в течение суток в зависимости от суточного биоритма, наиболее выраженная при ГБ I степени. У лиц с вечерним типом биоритма $\text{ГИПН}_{\text{САД}}$ -ночь и $\text{ГИПН}_{\text{ДАД}}$ -ночь выше, чем $\text{ГИПН}_{\text{САД}}$ -день и $\text{ГИПН}_{\text{ДАД}}$ -день. У больных ГБ с утренним хронотипом, наоборот, нагрузка повышенным САД оказалась днем выше, чем ночью.

Утренняя динамика показателей АД у больных ГБ различается в зависимости от хронотипа. В нашем исследовании амплитудные, скоростные показатели изменения АД в утренние часы у пациентов с утренним типом биоритма были выше в сравнении с вечерним. При этом $\text{ИУЧ}_{\text{САД}}$ и $\text{ИУЧ}_{\text{ДАД}}$ оказались выше у лиц с утренним типом биоритма в сравнении с вечерним. Многоцентровые исследования показали, что большая величина и высокая скорость роста уровня АД в ранние утренние часы являются независимым фактором риска гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, в данных исследованиях обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь между величиной, скоростью утреннего подъема АД и индексом массы миокарда ЛЖ [5]. С учетом имеющейся в литературе информации и наших результатов можно предположить, что у гипертоников с утренним типом суточного биоритма выше риск развития гипертрофии ЛЖ, чем у пациентов вечернего типа.

Полученные нами результаты хроноанализа гемодинамики у больных ГБ, в общем, совпадают с данными А. Uusitalo (1988), полученными у здоровых людей: при помощи анкетирования и СМАД у практически здоровых людей исследователь выявил, что акрофаза АД у лиц с вечерним типом наступает в среднем на 3,5 ч позже, чем при утреннем типе биоритма [15].

С учетом установленных нами особенностей течения ГБ в зависимости от типа суточного биоритма можно предположить и разное влияние стандартной антигипертензивной терапии на показатели гемодинамики и, соответственно, разную эффективность проводимого лечения.

Заключение

Частота встречаемости вариаций суточных биоритмов у больных ГБ подобна распределению хронотипов среди здоровых лиц. Больные ГБ, в зависимости от суточного биоритма, имеют клинико-гемодинамические особенности. У пациентов с вечерним хронотипом показатель $\text{ГИПН}_{\text{ДАД}}$ ночью выше, чем днем. Скорость роста уровня АД и его амплитуды у пациентов с утренним биоритмом по утрам выше, чем у лиц с вечерним биоритмом. Хроноструктура САД, ДАД, АДср, ЧСС также имеет свои особенности, характерные для каждого биоритма. Акрофазы основных параметров гемодинамики у лиц с вечерним типом биоритма наступают на 2 ч позже акрофаз пациентов с утренним хронотипом. А у пациентов с дневным биоритмом их значения занимают промежуточное положение между результатами тех и других. Распо-

ложение акрофаз основных гемодинамических параметров в зависимости от типов суточных биоритмов у больных ГБ, подобно таковому у практически здоровых людей.

Наличие установленных нами особенностей проявлений ГБ в зависимости от типа суточного биоритма предполагает разные подходы в превентивной медикаментозной антигипертензивной хронотерапии.

Литература

1. Заславская Р.М., Бунятыян Н.Д., Васькова Л.Б. и др. Перспективы использования хронотерапии при гипертонической болезни // Фармация. – 2006. – № 4. – С. 28–30.
2. Заславская Р.М., Шакирова А.Н. Мелатонин (Мелаксен) в лечении артериальной гипертонии // Практикующий врач. – 2006. – № 1. – С. 10–16.
3. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Роль суточного мониторирования артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний // Хронобиология и хрономедицина (второе издание) / под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 211–229.
4. Путилов А.А. “Совы”, “жаворонки” и другие люди. О влиянии наших внутренних часов на здоровье и характер. – Изд. 2-е доп. и перераб. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2003. – 608 с.
5. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АК-КОРД) // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 1, Системные гипертензии. Приложение к журналу. – С. 176–180.
6. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 6, № 7 (прил. 2). – 76 с.
7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. – 2006. – Т. 60, № 4. – С. 45–50.
8. Adan A., Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference // Int. J. Chronobiol. – 2002. – Vol. 19 (4). – P. 709–720.
9. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R. et al. Comparison of the Efficacy of Morning Versus Evening Administration of Telmisartan in Essential Hypertension // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 715–722.
10. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojyn A. et al. Bedtime Dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22. – P. 2313–2321.
11. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A. et al. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing // Am. J. Hypertens. – 2008. – Vol. 8. – P. 948–54.
12. Horne J.A. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms // Int. J. Chronobiol. – 1976. – Vol. 4 (2). – P. 97–110.
13. Mancia G., Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 8. – P. 1461–1464.
14. Paine S.J., Gander P.H., Travier N. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity and socioeconomic factors in adults (30–49 years) // J. Biol.

Rhythms. – 2006. – Vol. 21 (1). – P. 68–76.

15. Uusitalo A., Ahonen J.P., Gorski P. et al. Does the biorhythm of morningness or eveningness predict the arterial blood pressure level? // Ann. Clin. Res. – 1988. – Vol. 48. – P. 51–53.

Поступила 06.07.2012

Сведения об авторах:

Цибульская Наталья Юрьевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «КрасГМУ» Минздравсоцразвития России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

E-mail:solna33@yandex.ru.

Поликарпов Леонид Севастьянович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «КрасГМУ» Минздравсоцразвития России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Петрова Марина Михайловна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «КрасГМУ» Минздравсоцразвития России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.