

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

Эффективность годовой хронотерапии ингибитором АПФ (лизиноприл) у больных артериальной гипертензией в условиях заполярной вахты

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

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

Effective annual chronotherapy ACE inhibitor (lisinopril) in patients with arterial hypertension under the conditions of circumpolar shift work

Резюме

В условиях вахтового поселка на базе медико-санитарной части ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ» обследованы мужчины 20-59 лет, средний возраст составил $45,8 \pm 6,9$ лет. Представлены результаты 12-месячного исследования 93 мужчин с АГ 1,2 степени, пролеченных в условиях хронотерапии и традиционного назначения гипотензивных препаратов (лизиноприл 5 мг/сутки). Всем обследованным проведено суточное мониторирование АД (СМАД), индивидуальный косинор-анализ данных с определением хронотипов суточных ритмов АД. В терапии использован хронотерапевтический подход, включающий в себя 2 метода: «превентивный» и метод «навязывания ритма». Проведенное исследование показало, что в условиях заполярной вахты преобладают атипичные хронотипы АД (у 50% обследованных пациентов), что обуславливает значимость хронокоррекции терапии АГ. Хронотерапевтическое вмешательство в условиях заполярной вахты в сравнении с обычным лечением в течение года оказывает выраженный гипотензивный и хроностабилизирующий эффекты

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронотерапия, Крайний Север

Summary

We studied under conditions of the Extreme North on the basis of Medical Unit "GAZPROM DOBYCHA YAMBURG" 93 males at the age from 20 till 59 years, mean age $45,8 \pm 6,9$ years. The results of 12 - month study of 93 males with 1, 2 degree AH treated with chronotherapy and treated with usual antihypertensive therapy (lisinopril 5 mg \ day). 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed in all patients, individual cosinor-analysis with the definition chronotype circadian rhythm of BP. In therapy used chronotherapy approach, which includes the method of preventive chronotherapy and method of "pacing". The study showed that under the conditions of circumpolar shift work mainly atypical chronotype BP (50 % of evaluable patients), which leads to the importance chronocorrection therapy of AH. Chronotherapy interventions under the conditions of circumpolar shift work for a year has a pronounced hypotensive and chrono stabilizing effects.

Keywords: arterial hypertension, chronotherapy, Extreme North

Введение

В условиях Заполярья распространенность АГ среди некоренного населения Севера достигает 47 % и является одной из ведущих проблем здоровья среди лиц, работающих вахтовым методом [1, 2, 5, 8].

Процесс приспособления человека к обитанию в полярных регионах страны чрезвычайно сложен. За короткий период вахты полноценная адаптация не успевает сформироваться, поскольку вахтовый труд отличается чрезвычайной интенсивностью физических и психиче-

ских нагрузок [4]. Таким образом, работа вахтовым методом в Заполярье происходит в условиях незавершенной адаптации, хронического десинхроноза и практически постоянного психо-физического стресса [3]. Все перечисленное ведет к нарушению адаптационно – приспособительных реакций организма, которые проявляются повышением артериального давления и формированием стойкой АГ, поэтому АГ на Севере является одной из типичных болезней адаптации [9]. Несмотря на достаточно высокий уровень диагностики АГ, эффективность

и комплаентность лечения снижена за счет недостаточного индивидуального подхода к лечению и неоптимального подбора гипотензивных препаратов.

Цель исследования - изучить особенности хроно-типов артериального давления (АД) и эффективность 12-месячной хронотерапии (ХТ) лизиноприлом у больных с артериальной гипертонией II стадии (АГ II ст.) в условиях заполярной вахты.

Материалы и методы

Обследованы и наблюдались в течение года 93 мужчины в возрасте от 20 до 59 лет с АГ 2 ст., работников заполярной вахты. Из них 57 человек пролечены в режиме «хронотерапии», 36 пациентов в режиме обычного лечения. Диагноз верифицирован на основании рекомендаций ВНОК (2008 – 2010 гг.). Критерием включения больных в группу исследования было наличие АГ II стадии, I и 2 степени повышения АД с высоким риском (риск 3), дневной режим трудовой деятельности с обязательным ночным отдыхом. У каждого обследованного было получено информированное согласие на проведение исследования. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000г.) и правилами клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗО РФ № 266 2003г.). Протокол одобрен этическим комитетом Филиала ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». Критерии исключения из исследования: злокачественная АГ и симптоматические формы АГ, все формы хронической ишемической болезни сердца, нарушения ритма и проводимости, ХСН II – IV ФК (НУНА), тяжелые сопутствующие заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения и состояние после ОНМК, эндокринологические заболевания), кардиомиопатии, врожденные и приобретенные пороки сердца, работа в ночные часы.

Средний возраст обследованных составил $45,8 \pm 6,9$ лет. Средняя длительность заболевания АГ составила $10,1 \pm 8,5$ лет. Средние значения офисного САД/ДАД составили $148,1 \pm 17,8/95,9 \pm 9,9$ мм.рт.ст. Средняя длительность общего северного стажа составила $16,2 \pm 6,9$ лет и работы в режиме вахты $11,8 \pm 4,8$ лет.

Всем обследованным выполнено СМАД на «чистом» фоне или на 3-4 день отмены гипотензивных препаратов и на фоне хронотерапии или обычного лечения (ОЛ) лизиноприлом в дозе 5 - 10 мг/сутки в течение года с контролем данных СМАД каждые 3 месяца. Мониторы соответствовали международным стандартам и протоколам ААМ/ANSI (США) и BHS (Великобритания). Анализировались стандартные показатели. В том числе степень ночного снижения АД по значениям суточных индексов (СИ) САД и ДАД ($СИ = (АД_{дл} - АД_{н}) / АД_{дл} * 100$ (%)) [7]. Выделяли четыре типа суточных профиля (СП) АД: «dipper» (нормальный уровень СНС АД, СИ = 10-20%), «non dipper» (недостаточное снижение АД в ночное время, СИ = 0-10%), «over dipper» (чрезмерное снижение

АД в ночное время, СИ более 20%) и «night peaker» (ночная гипертония, СИ менее 0%).

Кроме стандартного проведен индивидуальный косинор-анализ данных СМАД с определением хроно-типа (ХТП) АД по классификации P. Gugini (1992). Хроно-биологический анализ данных осуществлен с помощью специализированного программного обеспечения [10,11].

В сравнении с традиционной схемой лечения был использован хронотерапевтический подход, включающий в себя 2 метода: «превентивный» и метод «навязывания ритма», основанные на учете фармакодинамики лекарственного препарата и времени наступления акрофазы или батифазы суточных изменений АД.

Анализ результатов проведен с использованием программного пакета STATISTICA (StatSoft, версии 6,1 – 8,0 (США) [6]. Количественные данные представлены в виде $M + SD$, где M - среднее значение показателя, SD - стандартное отклонение. Определение уровней значимости различий выполнено с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. При множественном сравнении групп применялась поправка Бонферони. В описании качественных признаков использовались абсолютные и относительные частоты. Для обработки данных применяли стандартные одно- и многофакторный дисперсионный анализы и непараметрические методы в зависимости от типа распределения. Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных таблицы 1, у 50% северян обнаружены атипичные ХТ АД, среди них преобладали «апериодичная АГ» (23,7%/25,8%) и «фазовая АГ» (15,1%/11,8% соответственно, по САД/ДАД), что подтверждалось высокой частотой СП «non dipper» (50,5%/46,2%) и «night peaker» (14,0%/12,9%) по САД/ДАД, соответственно. Так же в северной группе были выявлены: абсолютно нормальный хронотип (нормотония) 9,7% по САД и 8,6% по ДАД и МЕЗОР-нормотензивный атипичный ХТП «изонормотония» 12,9% по САД и 5,4% по ДАД. ХТП АД «Аллонормотония» на первом приеме не был выявлен ни у одного пациента в обеих группах. Таким образом, в условиях вахты чаще имели место низкоамплитудные и фазовые нарушения ритма как при нормальном значении МЕЗОРа суточного ритма, так и при его повышении.

Как видно из данных таблицы 2, в северной группе значимо превалировали СП САД и ДАД «non dipper», «night peaker». При этом число лиц с нормальным суточным профилем АД в северной группе не превышало 33% по САД и 35,5% по ДАД.

На фоне приема лизиноприла, частота ХТП суточных ритмов САД и ДАД «МЕЗОР АГ» значимо и примерно одинаково уменьшилась в обеих группах: в группе ХТ с $42,1/45,6$ % до $8,8/12,3$ % ($p = 0,0001/0,0002$), в группе «ОЛ» с $27,8/36,1$ % до $8,8/11,1$ % ($p = 0,0407/0,0148$), в итоге достигнув незначимых между собой уровней (рисунк 1).

Таблица 1. Распределение ХТП суточных ритмов САД и ДАД у пациентов с АГ II ст. в северной группе

ХТП АД	САД	ДАД
Нормотония	9	8
	9,7%	8,6%
Изонормотония	12	5
	12,9%	5,4%
МЕЗОР АГ	34	39
	36,6%	41,9%
Апериодическая АГ	22	24
	23,7%	25,8%
Фазовая АГ	8	7
	8,6%	7,5%
МЕЗОР-фазовая АГ	6	4
	6,5%	4,30%
Амплитудная АГ	2	6
	2,2%	6,5%

Таблица 2. Распределение СПАД у пациентов с АГ II ст. северной и тюменской групп

СПАД	САД	ДАД
Non dipper	47	43
	50,5%	46,2%
Dipper	31	33
	33,3%	35,5%
Night peaker	13	12
	14,0%	12,9%
Over dipper	2	5
	2,2%	5,4%

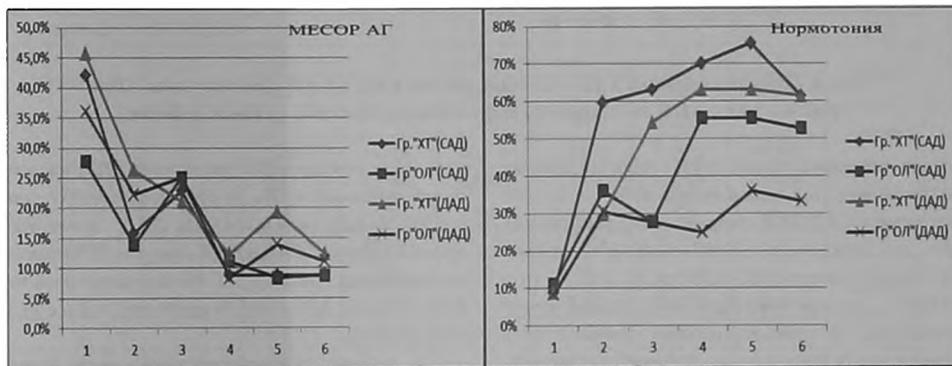


Рис. 1. Годовая динамика ХТП суточных ритмов САД и ДАД «МЕЗОР АГ» и «нормотония» у пациентов с АГ II ст. северной группы в зависимости от режима лечения

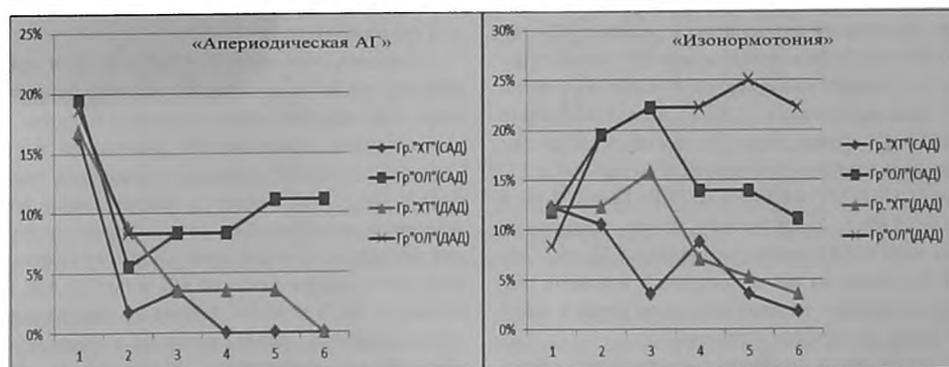


Рис. 2. Годовая динамика ХТП суточных ритмов САД и ДАД «Апериодическая АГ» и «изонормотония» у пациентов с АГ II ст. северной группы в зависимости от режима лечения

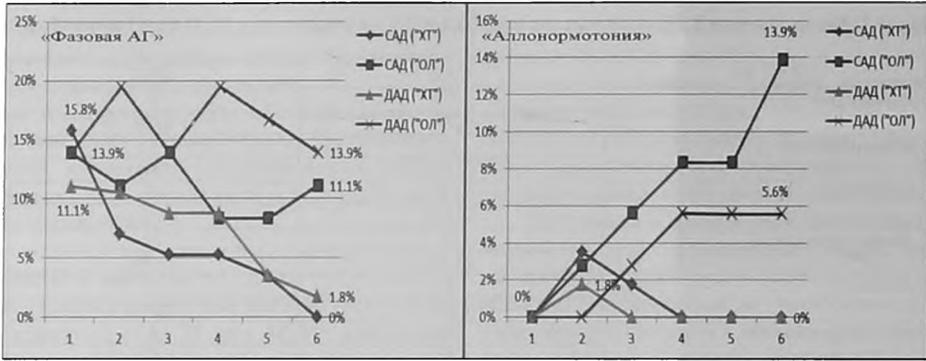


Рис. 3 Годовая динамика ХТП суточных ритмов САД и ДАД «Фазовая АГ» и «аллонормотония» у пациентов с АГ II ст. северной группы в зависимости от режима лечения

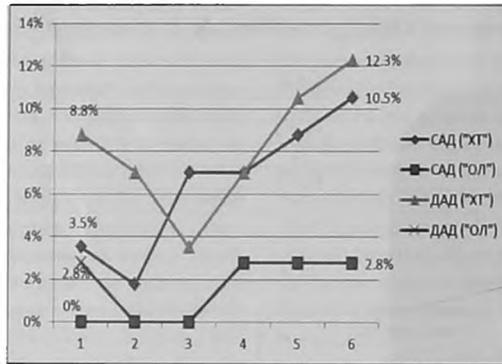


Рис. 4. Годовая динамика ХТП суточных ритмов САД и ДАД «Амплитудная АГ» у пациентов с АГ II ст. северной группы в зависимости от режима лечения

Но нормализация суточных ХТП САД и ДАД все же была неодинаковой. Так, если в группе «ХТ» число ХТП суточных ритмов САД/ДАД «нормотония» увеличилось с 8,8/8,8% до 75,4/63,2% ($p = 0,0001/0,0001$), то на фоне обычного лечения всего с 11,1/8,3% до 52,8/33,3% ($p = 0,0003/0,0110$), при этом хуже была нормализация суточного ритма ДАД. В итоге нормальный суточный ритм ДАД в группе «ОЛ» имел значимо наименьшую частоту.

Неоднородная динамика наблюдалась и в отношении ХТП суточных ритмов САД/ДАД «изонормотония» и «аперiodическая АГ».

При применении лизиноприла в режиме «ХТ» частоты ХТП САД/ДАД «аперiodическая АГ» значимо снизились с 16,3%/16,8% до нуля ($p = 0,0019/0,0016$), а частоты ХТП «изонормотония» с 12,3%/12,3% до 1,8%/3,5% ($p = 0,0306/0,0843$). Прием лизиноприла в обычном режиме незначительно изменил частоту этих ХТП как по САД (с 11,8% до 11,1% (ИНТ) и с 19,4% до 11,1% (АпАГ)), так и по ДАД (с 18,6% до 11,1% (АпАГ)), однако значимо увеличилась частота ХТП «изонормотония» с 8,3% до 22,2% по ДАД. Как видно из данных рисунка 2, в режиме хронотерапии лечения фазовые изменения ритма к концу лечения были практически устранены.

Обычный прием лизиноприла привел к росту фазовых нарушений МЕСОР нормотензивных суточных ритмов САД и ДАД (рисунок 3).

Так в режиме «ОЛ» увеличение ХТП «аллонормотония» составило с 0% до 13,9%, $p = 0,0233$ для САД и с 0% до 5,6%, $p = 0,1543$ для ДАД. А частоты ХТП суточных ритмов САД и ДАД «фазовая АГ» практически не изменялись. На фоне ХТ значимо снизились частоты ХТП «фазовая АГ» с 15,8% до 0% по САД и с 11,1% до 1,8% по ДАД.

В режиме хронотерапии имело место незначимое увеличение числа пациентов с ХТП «амплитудная АГ» ($p = 0,5443$ для САД и $p = 0,1458$ для ДАД). В режиме «ОЛ» частота данного хронотипа практически не менялась (рисунок 4).

Динамика частот СП САД и ДАД в процессе лечения также подтверждает улучшение суточных колебаний АД. Как видно из данных таблицы 3, среди пациентов, принимавших лизиноприл в режиме «ХТ» имело место значимое уменьшение числа СП САД и ДАД («non dipper» и «night reaker») на фоне значимого увеличения частоты «dipper» и незначимой тенденции к увеличению СП «over dipper». При этом значимые различия по СИ и по СП АД между группами «ХТ» и «ОЛ» появились уже начиная с 3 приема (через 3 месяца лечения) и сохранились до конца периода наблюдения. В режиме обычного лечения значимых изменений частот СП САД и ДАД не было получено.

Таблица 3. Динамика частот СП САД и ДАД у пациентов с АГ II ст. в течение годовой обычной и хронотерапии лизиноприлом

СПСАД	ГРУППА	№ приема						p*
		1	2	3	4	5	6	
Non dipper	ХТ	26	26	17	13	16	13	0,0116
		45,6%	45,6%	29,8%	22,8%	28,1%	22,8%	
	ОЛ	21	20	21	19	24	26	0,2197
		58,3%	55,6%	58,3%	52,8%	66,7%	72,2%	
p		0,2359	0,3500	0,0070	0,0039	0,0004	0,0001	-
Dipper	ХТ	20	29	38	42	37	37	0,0019
		35,1%	50,9%	66,7%	73,7%	64,9%	64,9%	
	ОЛ	11	13	14	12	8	8	0,4215
		30,6%	36,1%	38,9%	33,3%	22,2%	22,2%	
p		0,6550	0,1658	0,0100	0,0002	0,0001	0,0001	-
Night peaker	ХТ	9	2	0	2	1	1	0,0095
		15,8%	3,5%	0,0%	3,5%	1,8%	1,8%	
	ОЛ	4	3	1	4	3	2	0,4018
		11,1%	8,3%	2,8%	11,1%	8,3%	5,6%	
p		0,5260	0,3194	0,2072	0,1493	0,1364	0,3183	-
Over dipper	ХТ	2	0	2	0	3	6	0,1458
		3,5%	0,0%	3,5%	0,0%	5,3%	10,5%	
	ОЛ	0	0	0	1	1	0	1,0000
		0,0%	0,0%	0,0%	2,8%	2,8%	0,0%	
p		0,2595	1,0000	0,2595	0,2072	0,5655	0,0474	-
СПСАД	ГРУППА	1	2	3	4	5	6	p*
Non dipper	ХТ	24	26	14	17	15	15	0,0781
		42,1%	45,6%	24,6%	29,8%	26,3%	26,3%	
	ОЛ	19	14	24	19	23	29	0,0147
		52,8%	38,9%	66,7%	52,8%	63,9%	80,6%	
p		0,3161	0,5266	0,0001	0,0290	0,0005	0,0001	-
Dipper	ХТ	21	26	40	34	35	31	0,0518
		36,8%	45,6%	70,2%	59,6%	61,4%	54,4%	
	ОЛ	12	18	12	14	9	5	0,0566
		33,3%	50,0%	33,3%	38,9%	25,0%	13,9%	
p		0,7319	0,6799	0,0007	0,0548	0,0009	0,0002	-
Night peaker	ХТ	8	3	1	1	2	1	0,0174
		14,0%	5,3%	1,8%	1,8%	3,5%	1,8%	
	ОЛ	4	2	0	2	3	1	0,1705
		11,1%	5,6%	0,0%	5,6%	8,3%	2,8%	
p		0,6852	0,9505	0,4204	0,3183	0,3194	0,7488	-
Over dipper	ХТ	4	2	2	5	5	10	0,0901
		7,0%	3,5%	3,5%	8,8%	8,8%	17,5%	
	ОЛ	1	2	0	1	1	1	1,0000
		2,8%	5,6%	0,0%	2,8%	2,8%	2,8%	
p		0,3840	0,6280	0,2535	0,2552	0,2552	0,2552	-

Примечание: p – показатель достоверности различий между группами «ХТ» и «ОЛ»; p* – показатель достоверности различий между 1 и 6 приемами. Выделены уровни достоверности менее 0,05

Заключение

В условиях заполярной вахты чаще имели место низкоамплитудные и фазовые нарушения ритма как при нормальном значении МЕСОРа суточного ритма, так и при его повышении, что свидетельствует о неустойчи-

вости и малой мощности суточной ритмики АД. Хронотерапия лизиноприлом в условиях Крайнего Севера эффективнее обычной схемы лечения, так как улучшает фазовые и амплитудные характеристики суточных ритмов АД, что способствует более существенному сниже-

нию АД, улучшению хронобиологических характеристик циркадианных составляющих спектров ритмов АД, лучшей переносимости препарата и повышает приверженность пациентов к лечению. Доказанная эффективность хронотерапии в сравнении с обычной схемой лечения позволяет рекомендовать ее как рациональный метод лечения АГ в условиях вахты. ■

Шипицына Наталья Владимировна - врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», Тюмень; **Шуркевич Нина Петровна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности НОКК Филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», Тюмень; **Ветошкин Александр Семенович** - кандидат медицинских наук,

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

Литература:

1. Буганов А.А. Уманская Е.Л., Саламатина Л.В. Вопросы профилактической кардиологии в экологически нестабильном районе Крайнего Севера. Надым, 2000. 204 с.
2. Ефимова Л.П. Многоуровневая оценка риска и контроль артериальной гипертензии в условиях Севера: автореф. дис...док. мед. наук. Омск, 2009.
3. Кривошеков С.Г., Леутин В.П., Диверт В.Э. и др. Системные механизмы адаптации и компенсации. Бюлл. СО РАМН. 2004. Т.112, N 2. С. 149–153.
4. Низамова И.Ю., Буганов А.А., Лобова В.А. Психологические аспекты адаптации экспедиционно-вахтовых рабочих на Крайнем Севере. Крайний Север: особенности труда и социализации человека: материалы междунар. науч. - практ. конф., Новый Уренгой, 4 - 6 декабря, 2008. М., 2010. С. 233.
5. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Манчук В.Т., Деревянных Е.В., Москвитина В.В., Яскевич Р.А. Социально-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии в условиях Севера и Сибири. Сибирское медицинское обозрение. 2008. Т.52, N 4. С. 92-95.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, ISBN 5 - 89084-013-4. 2002.
7. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Н. Новгород: ДЕКОМ, ISBN – 5-89533-145-9, 2005.
8. Хамангадаев И.И. Распространенность артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и их факторов риска среди сельского коренного и пришлого населения Севера и центральной Сибири: автореф. дис...док. мед. наук. Томск, 2008.
9. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: СО РАМН, 1998.
10. Halberg E., Halberg J. Chronobiologic assessment of human blood pressure variation in health and disease / in F. Halberg eds. Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Steinkopff-Darmstadt, 1984. P. 137–156.
11. Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K. et al. Methods for cosinorhythmometry. Chronobiologia. 1979. Vol. 6(4). P.305-323.