

Хронобиологический подход к терапии артериальной гипертензии у подростков

Д.м.н. Е.В. Неудахин

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В статье коротко изложены общие представления о биоритмах организма. Особое внимание уделено значению альтернативного взаимодействия реакций организма в формировании биоритмов. Обоснована необходимость их учета при разработке методов лечения заболеваний. В статье рассматриваются механизмы развития артериальной гипертензии (АГ), в частности особое внимание уделено первичной АГ (ПАГ). ПАГ наиболее часто встречается в подростковом возрасте, когда происходит нейроэндокринная перестройка организма, изменяется его вегетативная реактивность. Проблема лечения и профилактики АГ достаточно подробно освещена в литературе. Большое внимание уделяется мероприятиям по изменению образа жизни, использованию немедикаментозных методов лечения, выбору антигипертензивных препаратов (АГП). При этом необходимо стремиться к тому, чтобы получить максимальный терапевтический эффект при минимальных дозах АГП. Это возможно при использовании метода хронотерапии, с учетом биоритмов организма. Хронотерапия АГ позволяет получить более выраженный терапевтический эффект при меньшей дозе АГП, ориентирует на индивидуальный подход в лечении больных, что особенно важно в педиатрии.

Ключевые слова: взрослые, подростки, артериальная гипертензия, биоритмы, десинхроноз, хронотерапия.

Для цитирования: Неудахин Е.В. Хронобиологический подход к терапии артериальной гипертензии у подростков // ПМЖ. 2017. № 19. С. 1375–1380.

ABSTRACT

Chronobiological approach to the therapy of arterial hypertension in adolescents

Neudakhin E.V.

Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky, Moscow

The article briefly summarizes the general ideas about biorhythms of the organism. Particular attention is paid to the importance of alternative interaction of the body's reactions in the formation of biorhythms. The necessity of their inclusion in the development of methods for treating diseases is substantiated. The article considers the mechanisms of development of arterial hypertension (AH), in particular, special attention is paid to primary arterial hypertension (PAH). PAH is most often found in adolescence, when there is a neuroendocrine alteration of the body, its vegetative reactivity changes. The problem of treatment and prevention of hypertension is described in detail in the literature. Much attention is paid to the ways of changing the lifestyle, the use of non-drug therapies, the choice of antihypertensive drugs (AHD). At the same time, it is necessary to achieve the maximum therapeutic effect with minimal doses of AHD. This is possible with the use of the chronotherapy method, taking into account the biorhythms of the body. Chronotherapy of AH helps to get a more pronounced therapeutic effect with a smaller dose of AHD, it focuses on an individual approach to the treatment of patients, which is especially important in pediatrics.

Key words: adults, adolescents, arterial hypertension, biorhythms, desynchronosis, chronotherapy.

For citation: Neudakhin E.V. Chronobiological approach to the therapy of arterial hypertension in adolescents // RMJ. 2017. № 19. P. 1375–1380.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным популяционных исследований, в России АГ зафиксирована у трети взрослого населения, а среди детей и подростков, в зависимости от возраста, у 2,4–18,0% [1]. В рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике АГ, разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Ассоциации детских кардиологов России (АДКР) [2], указано, что из-за отсутствия стандартизированной методики измерения артериального давления (АД), единых критериев оценки его уровня невозможно точно определить распространенность АГ среди детей и подростков. Тем не менее, по данным массовых эпидемиологических исследований, установлено ее увеличение. Так, за период с 1990 по 2002 г. заболеваемость АГ среди детей увеличилась в 11 раз (с 2,4 до 26,2 на 100 000 детей), среди подростков – в 3 раза (с 58,1 до 157 на 100 000 подростков). Эти данные были представлены в докладе о со-

стоянии здоровья детей Российской Федерации по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 г. [3]. При этом учитывались все формы АГ у детей. В настоящее время различают первичную (эссенциальную) и вторичную (симптоматическую) АГ.

В статье речь пойдет о первичной АГ (ПАГ). ПАГ наиболее часто встречается в подростковом возрасте, когда происходит нейроэндокринная перестройка организма, изменяется его вегетативная реактивность. В дальнейшем в большинстве случаев АД нормализуется, но у 17–26% прогрессирует и приводит к формированию гипертонической болезни у взрослых [4]. С увеличением распространенности АГ отмечается пропорциональное повышение риска развития сосудистых поражений сердца и головного мозга, занимающих ведущее место в структуре причин смерти среди взрослого населения [5, 6]. В связи с этим нормализация АД является обоснованным средством профилактики сердечно-сосудистой смертности. Хорошо известно, что профилактика и лечение АГ у детей намного эффективнее, чем у взрослых.

Проблема лечения и профилактики АГ достаточно подробно освещена в литературе. Большое внимание уделяется мероприятиям по изменению образа жизни, использованию немедикаментозных методов лечения, выбору антигипертензивных препаратов (АГП). При этом необходимо применять патогенетически наиболее обоснованные лекарственные средства и стремиться к тому, чтобы получить максимальный терапевтический эффект при минимальных дозах АГП. Это возможно при использовании хронотерапии, учитывающей биоритмы организма.

Суть хронотерапии

При зарождении жизни на Земле, подчиняясь общим законам природы (в т. ч. закону цикличности), в живых системах сформировалась ритмическая организация всех жизненных процессов, которая закрепилась в геноме. Эволюция развития живых систем свидетельствует о том, что первоначально сформировались молекулярно-генетические и клеточные биоритмы – базовые по своей сущности. В дальнейшем в ходе эволюционного развития, усложнения живых организмов стали формироваться «настроенные» биоритмы. Последние связаны с поэтапным включением регуляторных систем: цитоклиновой, иммунной, эндокринной, вегетативной, центральной нервной, «обслуживающих» базовые системы (рис. 1). Благодаря биоритмам осуществляется внутреннее движение, развитие организма, его функциональных систем. Согласованная работа адаптационных механизмов возможна лишь в условиях их ритмической организации и координации с ритмами окружающей среды [8, 9]. В основе развития организма, формирования его адаптационных реакций, обеспечивающих синхронизацию физиологических функций с разнообразными изменениями окружающей среды, лежит закон единства и борьбы противоположностей или (еще лучше) альтернативное взаимодействие различных взаимосвязанных (несмотря на противоположное действие) процессов, составляющих единое целое (например, процессы симпатической и парасимпатической регуляции висцеральных органов, катаболические и анаболические процессы, обеспечивающие энергообмен и т. д.). Поэтому вместо понятия «закон единства и борьбы противоположностей» лучше использовать понятие «закон альтернативного взаимодействия». Взаимодействие альтернативных процессов, взаимопроникающих друг в друга, осуществляется по принципу обратных связей, по образцу качелей, что является внутренним источником циклического, ритмического развития живой системы [10]. Таким образом, **биологический**

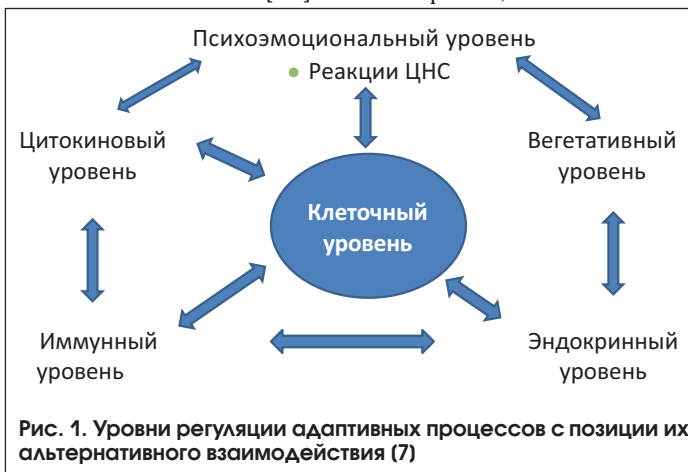


Рис. 1. Уровни регуляции адаптивных процессов с позиции их альтернативного взаимодействия (7)

ритм – это интегральное самоподдерживающееся и самовоспроизводящееся свойство живой природы, отражающее альтернативное взаимодействие качественно различных процессов организма и обеспечивающее его биологические функции и биологические реакции.

При всех патологических состояниях в организме возникает нарушение временной организации физиологических функций (десинхроноз), глубина которого коррелирует с тяжестью заболевания [11]. В связи с этим возникает необходимость применения лекарственных препаратов с учетом ритма чувствительности организма к их воздействию, т. к. установлено, что одинаковые дозы препаратов, вводимые в разное время суток, вызывают разные по силе, а иногда и по качеству эффекты [12–15]. Хронофармакотерапевтический подход отражает наиболее перспективный принцип индивидуальной, эффективной и безопасной терапии больного [16].

В организме человека наиболее заметной в плане ритмической активности является сердечно-сосудистая система. Функциональная (в т. ч. ритмическая) деятельность ее может контролироваться большим количеством разнообразных, доступных методов исследования. Следует заметить, что с позиции интегральной медицины, ритмическая активность сердечно-сосудистой системы обеспечивается ритмической активностью всех органов и систем организма, получающих, в свою очередь, ритмические сигналы от сердечно-сосудистой системы. Ритмическая деятельность сердечно-сосудистой системы наиболее ярко проявляется ритмами изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД.

Важнейшим индикатором функционирования сердечно-сосудистой системы является АД. Для полноценной характеристики АГ наиболее широко в последние годы используется метод суточного мониторирования АД (СМАД), который позволяет диагностировать АГ, ее формы (лабильную и стабильную), определять циркадные ритмы АД и его вариабельность.

Лечение АГ

Согласно рекомендациям ВНОК и АДКР [2], показаниями для применения лекарственных препаратов при АГ у детей и подростков являются: 1) АГ I степени низкого риска при неэффективности немедикаментозного лечения в течение 6–12 мес.; 2) АГ I степени высокого риска или АГ II степени; 3) индекс времени (ИВ) систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) в дневное или ночное время больше 50%.

Лекарственная терапия АГ включает 5 основных классов препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ), диуретики. Несмотря на недостаточность научной базы данных об эффективности лекарственных препаратов у детей и подростков, отсутствие четких рекомендаций производителей по применению препаратов в зависимости от возраста и данных об отдаленных результатах лекарственной терапии, эти препараты давно применяются в педиатрии. Возможность их использования у пациентов в возрасте до 18 лет была доказана в рандомизированных, плацебо-контролируемых и клинических исследованиях и подтверждена мнением экспертов [2].

При лечении АГ у детей и подростков предпочтение следует отдавать препаратам пролонгированного действия, применять их в пониженных дозах на фоне немеди-

каментозной терапии. До назначения лекарственного препарата рекомендуется ознакомить с инструкцией по его применению родителей и ребенка, если ему исполнилось 14 лет, получить информированное согласие [2].

По данным СМАД, у здоровых детей и подростков суточный профиль АД характеризуется умеренным его повышением в 10–12 ч и в 19–20 ч, умеренным снижением в 16 ч, минимальным уровнем в 2 ч ночи [17, 18]. При АГ наиболее высокое АД отмечается в вечерние часы, причем с нарастанием тяжести АГ увеличивается сдвиг акрофазы к ночному времени [19, 20].

Традиционно считается, что в основе патогенеза ПАГ лежит повышение активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостеронового аппарата [21]. По данным Р.М. Заславской [22], акрофазы экскреции адреналина, норадреналина и дофамина, секретируемых в 8–12 ч, а также ДОФА, секретируемого в 16–20 ч, совпадают у здоровых людей и больных с I стадией гипертонической болезни. Однако амплитуда колебаний величины этой экскреции у больных в 4–6 раз больше, чем у здоровых. При повышении АД увеличивается смещение указанных биологически активных веществ на более поздние часы. По нашим данным [7, 23], у детей без ожирения ведущую роль в патогенезе ПАГ играет повышение активности симпатoadреналовой системы, а у детей с ожирением – участие инсулиновой системы и метаболических факторов, которые «подпитывают» симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС), в связи с чем у этих детей отмечается выраженная симпатикотония. Нами установлено наличие эргонических взаимосвязей митохондриальных энзимов лимфоцитов с гормонами, показателями липидного и углеводного обмена, а также с некоторыми параметрами миокарда и сосудистого тонуса. Характер изменений ферментного статуса лейкоцитов позволяет думать о дестабилизации клеточных мембран. Это демонстрируют установленные нами данные о снижении активности α -глицерофосфатдегидрогеназы и наличии дислипидемии. Они возникают в условиях прогрессирующего анаэробного гликолиза, на что указывает повышение активности лактатдегидрогеназы, а также в условиях компенсаторного усиления окислительно-восстановительных процессов, подтверждаемого гиперактивацией сукцинатдегидрогеназы. Полученные нами данные подтверждают точку зрения М.Н. Кондрашовой и соавт. [24], согласно которой метаболические процессы в митохондриях имеют сигнальную связь с ВНС, а сукцинатдегидрогеназа «весьма чувствительно отражает уровень адренергической регуляции в организме».

Таким образом, наши данные [7, 23] свидетельствуют о том, что ферментный статус лейкоцитов отражает структуру и функции миокарда, тоническое состояние сосудов и некоторые гормонально-метаболические сдвиги. На основании этого можно предположить общность механизмов регуляции гемодинамики и метаболических процессов. Следовательно, важную роль в развитии ПАГ у детей, особенно с ожирением, играют метаболические расстройства на уровне клеточных структур (митохондрий, клеточных мембран), которые являются триггерами нарушений эволюционно более молодых «надстроечных» систем: гормональной, вегетативной. Доказано, что клеточные мембраны являются пейсмейкерами (осцилляторами), генерирующими циркадные ритмы во взаимодействии с другими многочисленными осцилляторами (мультиосцилляторная модель). Установленные у детей с ПАГ нарушения окислительного фосфорилирования с развитием энергетической недостаточности являются патогенетическим об-

основанием применения у них препаратов L-карнитина. Последний играет важную роль в обеспечении энергетического потенциала клеток, образовании нейромедиаторов (АТФ, ацетилхолина), коррекции вегетативных и гормонально-метаболических сдвигов, нормализации биоритмов. В связи с этим, по нашему мнению, до начала и на фоне антигипертензивной терапии показано назначение препаратов L-карнитина. При их использовании необходимо учитывать, что в утренние часы они усиливают энерготропные процессы в организме, а в вечерние – трофотропные. Кроме того, нами установлено, что у детей как избыточное, так и недостаточное питание – это проявления хронического стресса, играющего важную роль в формировании АГ. В связи с этим лекарственный препарат на основе L-карнитина Элькар[®], разработанный отечественной компанией ПИК-ФАРМА и выпускаемый в виде 30% раствора левокарнитина (300 мг/мл) для приема внутрь, мы применяем с учетом суточного ритма в дозе 30–50 мг/кг в сутки. Детям с ожирением препарат назначается только утром, детям с недостаточной массой тела – в полдень и вечером курсами по 6 нед. с 3-месячным перерывом.

При ведении детей с АГ большого внимания заслуживает квалифицированная оценка показателей СМАД. При этом следует проанализировать суточные, дневные и ночные значения САД, ДАД, ЧСС, суточный индекс (СИ) – степень ночного снижения (СНС), «нагрузку давлением» – ИВ гипертонии. СИ (СНС АД) – это разность между средними дневными и ночными показателями АД в процентах от дневной средней величины. По значениям СИ различают: 1) нормальную СНС АД (*dippers*): СИ 10–20%; 2) недостаточную СНС АД (*non-dippers*): $0 < СИ < 10\%$; 3) повышенную СНС АД (*over-dippers*): СИ $> 20\%$; 4) устойчивое повышение ночного АД (*night-peakers*): СИ < 0 . ИВ АГ меньше 10% – нормальное значение; ИВ АГ от 10 до 25% – признак АГ «белого халата»; ИВ АГ от 25 до 50% – признак лабильной АГ; ИВ АГ больше 50% – признак стабильной АГ. Для нормального АД характерны средние уровни САД и/или ДАД во время трех визитов < 90 перцентилей для определенного возраста, пола и роста; для высокого нормального АД – средние уровни САД и/или ДАД > 90 , но < 95 перцентилей, или $> 120/80$ мм рт. ст.; для АГ – средние уровни САД и/или ДАД > 95 перцентилей.

Анализ показателей СМАД у подростков с АГ позволил установить некоторые особенности «подростковой» АГ. При «подростковой» АГ большое влияние на величину АД оказывают антропометрические параметры. Подростки с АГ опережают своих сверстников в физическом развитии. К особенностям «подростковой» АГ относятся: систолический характер с десинхронизацией суточных ритмов АД (*over-dippers* по СНС ДАД); повышение АД с увеличением ЧСС преимущественно в дневные часы; гиперкинетический тип кровообращения; высокая частота АГ «белого халата» [25].

При лечении АГ одной из первых стала использоваться превентивная схема хронотерапии, разработанная Р.М. Заславской [22]. Согласно рекомендациям автора, у больного определяется время максимального повышения АД (акрофаза) и за 1,5–2 ч до наступления этого времени назначается гипотензивный препарат с учетом типа кровообращения (гиперкинетический или гипокинетический) 1 р./сут в дозе, составляющей 50% от суточной. При гиперкинетическом типе кровообращения предпочтение отдается БАБ, при гипокинетическом – иАПФ и АК. Много лет спустя Р.М. Заславская и соавт. [26], применив превентивный метод хронотерапии капотеном в амбулаторных усло-

виях, подтвердили его эффективность. Они получили более выраженный эффект по сравнению с общепринятым лечением при существенно более низкой курсовой дозе препарата. Описанная схема хронотерапии используется в основном при назначении препаратов короткого действия.

В настоящее время в связи с появлением большого количества более эффективных препаратов с пролонгированным действием этот метод модифицировался. Пролонгированные препараты применяются не за 1,5–2 ч до акрофазы, а за 4–6 и более часов [27]. При этом учитывается время суток повышения АД (циркадный профиль), СНС, тип кровообращения. С целью сравнения действия АГП в дневное и ночное время используется коэффициент ночного/дневного действия. Этот коэффициент характеризует активность действия лекарства ночью по сравнению с дневным временем. В зависимости от повышения этого соотношения лекарственные препараты располагаются в следующем порядке: АК, иАПФ, БАБ [27]. Так, пациентам с высокой скоростью подъема АД в утренние часы рекомендуется применение амлодипина и лозартана. При гиперсимпатикотоническом типе вегетативного обеспечения АД лучше назначать амлодипин, при нарушении толерантности к глюкозе – лозартан [28].

По данным литературы последних лет, неоднократно отмечалось, что применение пролонгированных иАПФ у пациентов с АГ, как правило, приводит к снижению АД, нормализации его циркадного ритма (к переходу от *non-dippers* к *dippers*). Причем эти препараты можно назначать один раз в день. Так, по данным В.М. Горбунова и соавт. [29], Е.Ю. Федоровой [30], применение рамиприла вечером (в 21 ч) вызывает более выраженное увеличение СНС АД, а при назначении утром – лучше контролирует утренние и дневные подъемы АД. Следовательно, пациентам с недостаточной СНС АД рамиприл более целесообразно назначать вечером.

АК (амлодипин, пролонгированный верапамил) оказывают более выраженный антигипертензивный эффект при назначении их в вечерние часы [30, 31]. Установлено, что при одноразовом введении верапамила в 16 ч уменьшаются энергетические затраты миокарда, максимально проявляется его отрицательное хронотропное действие, а при введении в 20 ч наиболее выражен вазодилатирующий эффект. Кроме того, имеются сведения о том, что выраженный гипотензивный и отрицательный хронотропный эффекты, сопровождающиеся экономным режимом работы организма, наблюдаются при введении кордипина в утренние часы, моносана – в вечерние [32].

Острой является проблема выбора лекарственных средств для лечения АГ у детей и подростков. Это связано с целым рядом вышперечисленных факторов и изложенных в рекомендациях ВНОК и АДКР [2]. Большой интерес вызывает метод хронотерапии АГ у детей.

По данным Б.И. Жукова [17], у 82,5% подростков с повышенным АД определялась I степень АГ. У 58,3% мальчиков и у 72,5% девочек с АГ I степени зафиксировано *non-dippers*, а у 8,7% мальчиков отмечалось *over-dippers*. По ДАД у 68,3% мальчиков установлена категория *non-dippers*, у 31,7% – *dippers*, а у девочек категория *non-dippers* определялась в 72,5% случаев, *dippers* – в 27,5%. Эти данные свидетельствуют о том, что у подростков даже с легкой степенью АГ очень часто отмечаются признаки десинхроноза, которые могут обусловить прогрессирование АГ. Для профилактики прогрессирования АГ автор использовал препарат таурина (Дибикор) с нейромодуляторным

действием. Препарат назначался внутрь по 250 мг 3 р./сут в течение месяца. После такого курса терапии у подростков с АГ наблюдались нормализация суточного профиля АД, уменьшение среднесуточного АД, снижение уровня реактивной тревожности.

При обследовании подростков с АГ I степени Н.В. Шахова [33] (так же, как и Б.И. Жуков) обнаружила у них не только повышение АД, но и нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного ночного снижения САД и ДАД. Кроме того, она установила нарушение кровообращения в головном мозге с понижением кровотока в его полушариях и повышение тревожности. Для лечения АГ I степени ею использованы эналаприл в рекомендуемых дозах и циннаризин по 25 мг 3 р./сут. После курсовой терапии (примерно 1 мес.) эналаприлом у подростков отмечалось достоверное снижение среднесуточного САД (на 4,7%) и ДАД (на 3,8%), нормализация суточного профиля АД, улучшение кровообращения в головном мозге, повышение кровенаполнения полушарий. Курсовая монотерапия циннаризином привела к снижению среднего уровня САД в основном за счет уменьшения средненежного САД. При лечении циннаризином улучшался суточный профиль АД, снижался уровень реактивной тревожности, увеличивалось артериальное кровенаполнение головного мозга.

Для лечения подростков с АГ В.И. Петров и М.Я. Ледяев [18] использовали атенолол в суточной дозе $1 \pm 0,2$ мг/кг, эналаприл в суточной дозе $0,2 \pm 0,05$ мг/кг, нифедипин в суточной дозе $1 \pm 0,05$ мг/кг. При однократном назначении в утренние часы атенолола с первых дней лечения наблюдалось снижение среднесуточного САД и ДАД. Атенлол оказывал нормализующее действие на суточный профиль АД за счет более выраженного снижения средненежного, чем средненежного АД. Препарат вызывал уменьшение ЧСС, ИВ САД на 30,8%.

Курсовая монотерапия эналаприлом, назначаемым однократно вечером, приводила к достоверному снижению среднего суточного, дневного и ночного САД, умеренному снижению среднего суточного и ночного ДАД, ЧСС, величина ударного индекса и сердечного выброса практически не изменялись. К концу курсовой терапии эналаприлом наступила нормализация суточного профиля АД; больше чем на 49% уменьшился ИВ САД и ДАД.

При назначении подросткам с АГ нифедипина с коротким сроком действия авторами был установлен выраженный гипотензивный эффект, который оказался кратковременным. На фоне монотерапии нифедипином отмечалось уменьшение разницы между показателями средненежного и средненежного АД, увеличилось число подростков с *non-dippers*, что свидетельствует об ухудшении суточного профиля АД.

На основании полученных результатов В.И. Петров и М.Я. Ледяев [18] пришли к выводу, что атенолол более показан подросткам с более высоким средненежным САД, а эналаприл – с более высоким средненежным САД. Нифедипин с коротким сроком действия, уменьшающий степень ночного снижения АД и тем самым ухудшающий суточный профиль АД, у подростков применять нецелесообразно.

В последние годы отмечается заметное нарастание количества детей, особенно подростков, с абдоминальным ожирением, которое является одним из проявлений метаболического синдрома (МС) [34]. МС включает: инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией, абдоминальное ожирение, АГ, атерогенную дислипидемию, гиперурикемию, неалкогольную жировую болезнь печени.



Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

Источник дополнительной энергии!



- **Повышает образование энергии в клетках**
- **Способствует синтезу ацетилхолина**
- **Нормализует вегетативный статус**
- **Повышает устойчивость к физическим и психоэмоциональным нагрузкам**

Лечение АГ у детей с МС имеет свои особенности. В связи с тем что БАБ отрицательно влияют на липидный обмен и усиливают инсулинорезистентность, их применение для лечения АГ у этих детей не показано. Не рекомендуется применение короткодействующих АК, а также тиазидных диуретиков. Последние часто приводят к развитию осложнений и побочных эффектов в виде гипокалиемии, гиперурикемии, гиперлипидемии, гипергликемии. Из диуретических препаратов при необходимости можно использовать метаболически нейтральный индапамид.

В настоящее время для лечения АГ у детей и подростков с МС наиболее широко используются иАПФ (в основном 2-го и 3-го класса). Однако при назначении препаратов 2-го класса (эналаприл, фозиноприл) необходимо помнить о том, что они активируются в печени и накапливаются в жировой ткани. ИАПФ 3-го класса (лизиноприл и др.) не откладываются в жировой ткани и не требуют активации в печени, в связи с чем их применение при АГ у детей с МС наиболее оправдано. При вечернем назначении иАПФ происходит более глубокое снижение АД в ночное время [35]. По данным Н.В. Шипицыной [36], лизиноприл в дозе 5–10 мг/сут при АД *dippers* и *over-dippers* следует назначать в 8–10 ч утра, а при АД *non-dippers* и *night-peakers* – в 20–22 ч.

При лечении АГ у детей и подростков с МС оправдано назначение пролонгированных дигидропиридиновых АК (амлодипин, фелодипин). Применение АК обеспечивает адекватный суточный контроль АД. У пациентов с АД *dippers* амлодипин и пролонгированный нифедипин не нарушают суточный профиль АД, независимо от того в какое время суток (утром или вечером) вводится препарат. Однако у пациентов с десинхронозом по типу *non-dippers* эти препараты способствуют нормализации суточного профиля АД [35]. По данным Е.Ю. Федоровой [30], при введении пролонгированного изоптина утром достоверно снижается ДАД, вечером – САД.

В результате анализа доступной литературы можно прийти к обобщающим выводам о времени назначения антигипертензивных препаратов с учетом суточного ритма их наиболее эффективного действия: в вечернее время лучше применять иАПФ, АК, БРА, в утреннее – БАБ.

Заключение

Метод хронотерапии позволяет повысить эффективность используемых препаратов при одновременном уменьшении их доз, что способствует предупреждению побочного действия и, безусловно, удешевляет лечение. Хронотерапия ориентирует на индивидуальный подход в лечении больных. Это особенно важно в педиатрии. Несмотря на перспективность и неоспоримую эффективность хронотерапии, она еще недостаточно активно используется в медицинской практике, и особенно в педиатрии является наиболее слабо разработанной проблемой, в частности в детской кардиологии. В связи с этим в целях более успешного лечения хочется пожелать всем заинтересованным специалистам уделить этой проблеме самое пристальное внимание.

Литература

1. Леонтьева И.В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. №5. С.7–8 [Leont'eva I.V. Problema arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov // Rossijskij vestnik perinatologii i peditrii. 2006. №5. S.7–8 (in Russian)].



Рег. № - ЛСП-006143/10

www.elkar.ru

2. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Ассоциации детских кардиологов России. Второй пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8 (4). С. 253–288 [Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov. Rekomendacii Vserossijskogo nauchnogo obshhestva kardiologov, Rossijskogo medicinskogo obshhestva po arterial'noj gipertenzii, Associacii det'skikh kardiologov Rossii. Vtoroj peresmotr // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009. № 8(4). S. 253–288 (in Russian)].
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. М., 2004. 36 с. [Nacional'nye rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniju arterial'noj gipertenzii. M., 2004. 36 s. (in Russian)].
4. Мутафьян О.А. Артериальная гипертензия и гипотензия у детей и подростков. М., 2002. 144 с. [Mutaf'jan O.A. Arterial'naja gipertenzija i gipotenzija u detej i podrostkov. M., 2002. 144 s. (in Russian)].
5. Силькова Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 8. С. 5–10 [Sin'kova G.M. Jepidemiologija arterial'noj gipertenzii (obzor literatury) // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2007. № 8. S. 5–10 (in Russian)].
6. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10 (4). С. 4–9 [Oganov R.G., Koncevaja A.V., Kalinina A.M. Jekonomicheskij ushherb ot serdechno-sosudistyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2011. №10(4). S. 4–9 (in Russian)].
7. Неудахин Е.В., Морено И.Г. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса // Вопросы практической педиатрии. 2016. № 11(5). С. 28–37 [Neudahin E.V., Moreno I.G. Uglublenie predstavlenij o nekotoryh mehanizmah formirovaniya hronicheskogo stressa // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2016. № 11(5). S. 28–37 (in Russian)].
8. Баевский Р.М. Временная организация функций и адаптационно-приспособительная диагностика организма. Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М., 1976. С. 88–111 [Baevskij R.M. Vremennaja organizacija funkcij i adaptacionno-prisposobitel'naja diagnostika organizma. Teoreticheskie i prikladnye aspekty analiza vremennoj organizacii biosistem. M., 1976. S. 88–111 (in Russian)].
9. Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы М., 1988. 288 с. [Oranskij I.E. Prirodnye lecebnye faktory i biologicheskie ritmy M., 1988. 288 s. (in Russian)].
10. Алякринский Б.С., Степанова С.И. По закону ритма. М.: Наука, 1985. 176 с. [Alj-akrinskij B.S., Stepanova S.I. Po zakonu ritma. M.: Nauka, 1985. 176 s. (in Russian)].
11. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Синхронизация биоритмов. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. С. 327–331 [Volozhin A.I., Subbotin Ju.K. Sinhronizacija bioritmov. Bolezni i zdorov'e: dve storony prispособlenija. M.: Medicina, 1998. S. 327–331 (in Russian)].
12. Halberg F. Chronobiology // Annual review of physiology. 1969. №31. P. 675–725.
13. Березкин М.В. Хронотоксикология и резистентность организма. Хронобиология и хрономедицина. Тюмень, 1982. С. 47–48 [Berjokzin M.V. Hronotoksikologija i rezistentnost' organizma. Hronobiologija i hronomedicina. Tjumen', 1982. S. 47–48 (in Russian)].
14. Reinberg A. Clinical chronopharmacology. An experimental basis for chronotherapy // Biol. Rhythms and med. cellular. London, 1983. № 4. P. 211–264.
15. Таболин В.А., Лебедев В.П. Хронобиологический подход к выбору лекарств при заболеваниях у детей. Труды II Российского национального конгресса. М., 1996. С. 94–107 [Tabolin V.A., Lebedev V.P. Hronobiologicheskij podhod k vyboru lekarstv pri zabolevanijah u detej. Trudy II Rossijskogo nacional'nogo kongressa. M., 1996. S. 94–107 (in Russian)].
16. Валиев О.М., Исмаилов Ш.И. Циркадный ритм артериального давления у гипертензивных больных и хронофармакотерапия бета-адреноблокаторами. III Всесоюзная конференция по хронобиологии и хрономедицине. Москва Ташкент. 1990. 74 с. [Valiev O.M., Ismailov Sh.I. Cirkadnyj ritm arterial'nogo davlenija u gipertenzivnyh bol'nyh i hronofarmakoterapija beta-adrenoblokatorami. III Vsesojuznaja konferencija po hronobiologii i hronomedicine. Moskva Tashkent. 1990. 74 s. (in Russian)].
17. Жуков Б.И. Оптимизация профилактики, диагностики и лечения первой степени артериальной гипертензии у детей подросткового возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2007. 22 с. [Zhukov B.I. Optimizacija profilaktiki, diagnostiki i lechenija per-voj stepeni arterial'noj gipertenzii u detej podrostkovogo vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2007. 22 s. (in Russian)].
18. Петров В.И., Ледаев М.Я. Рациональный выбор гипертензивных средств при артериальной гипертензии у подростков // Вестник аритмологии. 2000. №19. С. 89–93 [Petrov V.I., Ledjaev M.Ja. Racional'nyj vybor gipertenzivnyh sredstv pri arterial'noj gipertenzii u podrostkov // Vestnik aritmologii. 2000. №19. S. 89–93 (in Russian)].
19. Асланян Н.Л., Мадоян С.Х. Ритмологические особенности артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела у больных гипертонической болезнью // Проблемы хронобиологии. 1991. №1–2. С.57–71 [Aslanjan N.L., Madojan S.H. Ritmologicheskie osobennosti arterial'nogo davlenija, chastoty serdechnykh sokrashhenij i temperatury tela u bol'nyh gipertionicheskoj boleznju // Problemy hronobiologii. 1991. № 1–2. S. 57–71 (in Russian)].
20. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: Русский врач, 1998. 99 с. [Ol'binskaja L.I., Martynov A.I., Hapaev B.A. Monitorirovanie arterial'nogo davlenija v kardiologii. M.: Russkij vrach, 1998. 99 s. (in Russian)].
21. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипертонические кризы: классификация, диагностика осложнений, лечение // Кардиология. 1999. №10. С.86–91 [Arabidze G.G., Arabidze Gr.G. Gipertionicheskie krizy: klassifika-cija, diagnostika oslozhenij, lechenie // Kardiologija. 1999. №10. S.86–91 (in Russian)].
22. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина, 1991. 320 с. [Zaslavskaja R.M. Hronodiagnostika i hronoterapija zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy. M.: Medicina, 1991. 320 s. (in Russian)].
23. Морено И.Г., Неудахин Е.В., Иванова С.В., Гурьева Е.Н. Роль вегетативных и гормонально-метаболических расстройств в развитии первичной артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016. № 95(3). С.31–38 [Moreno I.G., Neudahin E.V., Ivanova S.V., Gur'eva E.N. Rol' vegetativnyh i gormonal'no-metabolicheskikh rasstrojstv v razvitii pervichnoj arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov s ozhireniem // Pediatrija im. G.N.Speranskogo. 2016. № 95 (3). S.31–38 (in Russian)].
24. Кондрашова М.Н., Хундерякова Н.В., Захарченко М.В., Захарченко А.В. Индивидуальная характеристика человека по паттерну (узору) цитобиологических показателей взаимодействия янтарной кислоты с митохондриями. Матер. симп. «Регуляторы энергетического обмена» / под ред. В.А. Хазанова. Томск, 2007. С.8–16 [Kondrashova M.N., Hunderjakova N.V., Zaharchenko M.V., Zaharchenko A.V. Individual'naja harakteristika cheloveka po patternu (uzoru) citobiologicheskikh pokazatelej vzaimodejstvija jantarnoj kisloty s mitohondrijami. Mater. simpoz. «Regulatory jenergeticheskogo obmena» / pod red. V.A. Hazanova. Tomsk, 2007. S.8–16 (in Russian)].
25. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Ладонкина Е.В. Особенности суточных ритмов артериального давления и его вариабельности у подростков с артериальной гипертензией // Кардиология. 2003. №1. С.40–43 [Ol'binskaja L.I., Morozova T.E., Ladonkina E.V. Osobennosti sutochnykh ritmov arterial'nogo davlenija i ego variabel'nosti u podrostkov s arterial'noj gipertenziej // Kardiologija. 2003. №1. S.40–43 (in Russian)].
26. Заславская Р.М., Васькова Л.Б., Болсуновская Ю.Р. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения // Пространство и время. 2012. №1. С.195–198 [Zaslavskaja R.M., Vas'kova L.B., Bolsunovskaja Ju.R. Hronofarmakologija i hronomedicina kak novyj metodologicheskij podhod k optimizacii lechenija // Prostranstvo i vremja. 2012. №1. S.195–198 (in Russian)].
27. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Роль суточного мониторирования артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний. Хронобиология и медицина / под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: Триада-Х, 2000. С. 211–229 [Ol'binskaja L.I., Hapaev B.A. Rol' sutochnogo monitorirovanija arterial'nogo davlenija v diagnostike i lechenii kardiologicheskikh zabolevanij. Hronobiologija i medicina. Pod red. F.I.Komarova, S.I.Rapoporta. M.: Triada-H, 2000. S. 211–229 (in Russian)].
28. Ярынкина Е.А. Суточные колебания артериального давления у больных эссенциальной гипертензией и особенности его нейрогуморальной регуляции в утренние часы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2000. 20 с. [Jarynkinja E.A. Sutochnye kolebanija arterial'nogo davlenija u bol'nyh jessencial'noj gipertenziej i osobennosti ego nejrohumoral'noj reguljacii v utrennie chasy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 2000. 20 s. (in Russian)].
29. Горбунов В.М., Федорова Е.Ю. и др. Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. №1. С.28–32 [Gorbuinov V.M., Fjodorova E.Ju. i dr. Vlijanie utrennego i večernego naznachenija ramiprila na sutochnyj profil' arterial'nogo davlenija u bol'nyh arterial'noj gipertenziej // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2009. №1. S.28–32 (in Russian)].
30. Федорова Е.Ю. Фармакодинамическое и фармакокинетическое обоснование хронотерапии артериальной гипертензии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2010. 22 с. [Fjodorova E.Ju. Farmakodinamicheskoe i farmakokinethicheskoe obosnovanie hronoterapii arterial'noj gipertenzii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M. 2010. 22 s. (in Russian)].
31. Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Деев А.Д. и др. Влияние хронотерапии различными антигипертензивными препаратами на суточный профиль артериального давления // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. №7(1). С.6–18 [Gorbuinov V.M., Fjodorova E.Ju., Deev A.D. i dr. Vlijanie hronoterapii razlichnymi antigipertenzivnymi preparatami na sutochnyj profil' arterial'nogo davlenija // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2011. №7(1). S.6–18 (in Russian)].
32. Чибисов С.М. Основные аспекты хронофармакологии и хронотерапии // Новая аптека. 2001. №3. С.42–49 [Chibisov S.M. Osnovnye aspekty hronofarmakologii i hronoterapii // Novaja apteka. 2001. №3. S.42–49 (in Russian)].
33. Шахова Н.В. Рациональный выбор терапии артериальной гипертензии первой степени у подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2010. 20 с. [Shahova N.V. Racional'nyj vybor terapii arterial'noj gipertenzii pervoj stepeni u podrostkov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 2010. 20 s. (in Russian)].
34. Бокова Т.А., Котова Ю.В. Артериальная гипертензия у детей с ожирением и метаболическим синдромом: современные подходы к профилактике и лечению // Лечащий врач. 2013. №6. С.30–32 [Bokova T.A., Kotova Ju.V. Arterial'naja gipertenzija u detej s ozhireniem i metabolicheskim sindromom: sovremennye podhody k profilaktike i lecheniju // Lechashhij vrach. 2013. №6. S.30–32 (in Russian)].
35. Леммер В. Хронофармакология – влияние циркадных ритмов на лекарственную терапию сердечно-сосудистых заболеваний. Хронобиология и хрономедицина: Руководство / под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М.: Медицинское информ. агентство. 2012. С.462–480 [Lemmer V. Hronofarmakologija – vlijanie cirkadnyh ritmov na lekarstvennuju terapiju serdechno-sosudistyh zabolevanij. Hronobiologija i hronomedicina: Rukovodstvo / pod red. S.I.Rapoporta, V.A.Frolova, L.G.Hetagurovoj. M.: Medicinskoe inform. agentstvo. 2012. S.462–480 (in Russian)].
36. Шипицина Н.В. Хронотипы суточных ритмов артериального давления и методы хронотерапии артериальной гипертензии ингибитором АПФ в условиях заполярной вахты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2013. 24 с. [Shipicina N.V. Hronotipy sutochnykh ritmov arterial'nogo davlenija i metody hronoterapii arterial'noj gipertenzii in-gibitorom APF v uslovijah zapoljarnoj vahty: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tjumen', 2013. 24 s. (in Russian)].