

from the cyst during the treatment ranged from 70 ml to 4490 ml (average 238 ml). The kidney bones in all treated patients belonged to the category I for the Bosniak classification. The indications for percutaneous puncture sclerotherapy of kidney cysts were: 1) the presence of cyst 5 cm and more in diameter; 2) pain associated with kidney cyst; 3) hypertension; 4) presence of urinary syndrome in the background of kidney cysts in the absence of detection of other causes of urinary tract syndrome. Sclerotherapy of kidney cysts was carried out only in the stationary conditions, under ultrasound imaging control. Intervention was performed with local infiltration anaesthesia with lidocaine 0.5% solution. After cyst puncture and aspiration of its content ethyl alcohol at 96 ° was injected into the cyst cavity as a sclerosant in amount of 10% of the total evacuated liquid but not more than 50 ml. We observed several early postoperative complications after manipulation as follows: hyperthermia in 8 patients (11.9%), pain syndrome – in 12 patients (17.9%), macrohematuria – in 2 patients (2.9%). In one case (1.4%), we observed premature self-withdrawal of cystostomy, in other one case (1.4%) - erroneously executed a puncture of the diverticulum of a large renal cup. Three months after treatment, we observed complete disappearance of the kidney cyst in 46 (69.6%) patients, the size of the residual cavity of the cyst did not exceed 30% the original in 12 patients (18.2%), the size of the residual cavity was about 50% the original in 8 (12.2%) patients.

Key words: *cyst of the kidney, puncture sclerotherapy.*

УДК 616.12-12-008.331.1-072.7

DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-20

Новые возможности оптимизации лечения артериальной гипертензии: хронотерапия

**Н. Я. ДОЦЕНКО, С. С. БОЕВ,
Л. В. ГЕРАСИМЕНКО, И. А. ШЕХУНОВА**

*ГЗ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования МЗ Украины»*

Резюме. Артериальная гипертензия остается одним из важнейших модифицируемых факторов риска основных заболеваний, влияющих на сердечно-сосудистую и общую смертность. За последнее десятилетие распространенность артериальной гипертензии сохраняется высокой с некоторым снижением в экономически развитых странах и увеличением в развивающихся.

Нарушение суточного ритма уровня артериального давления, проявляющееся в недостаточном его ночном снижении, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основным методом его коррекции является хронотерапевтический подход, позволяющий повысить эффективность лечения при нетрадиционном режиме назначения антигипертензивных препаратов.

Хронотерапия базируется на выборе оптимальной дозы и наиболее подходящего времени приема препарата. Метод отличается простотой и эффективностью применения. В статье указаны преимущества и ограничения двух возможных подходов к хронотерапии артериальной гипертензии. Интерес к хронотерапии артериальной гипертензии обусловлен: во-первых, доказанной ролью уровня ночного артериального давления как важнейшего прогностического фактора; во-вторых, результатами крупного исследования MAPEC. Исследование MAPEC является первым проспективным клиническим исследованием, в котором было продемонстрировано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности на фоне приема антигипертензивных препаратов в вечернее время, снижения уровня артериального давления во время ночного сна и нормализации суточного профиля артериального давления.

Представленная научная информация требует дальнейшего изучения в проспективных многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронотерапия, суточное мониторирование артериального давления.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из самых распространенных патологий. Её распространенность в Европе составляет около 45% общей численности населения и характеризуется резким ростом с возрастом. Несмотря на достижения современной науки и широкий спектр антигипертензивных препаратов (АГП), лечение пациентов с АГ остается одной из самых актуальных проблем в медицине, так как этот синдром является основным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Только у 64% пациентов, принимающих АГП, удается добиться адекватного контроля уровня артериального давления (АД) [1]. Традиционные схемы лечения АГ, основанные на концепции гомеостаза, часто не обеспечивают достаточную эффективность антигипертензивной терапии и сопровождается развитием ряда побочных эффектов, таких как гипоперфузия внутренних органов, нарушение гуморального профиля и электролитного баланса. Поэтому поиск путей и методов улучшения результатов лечения остается весьма актуальным.

Перспективной и доступной альтернативой может служить хронотерапевтический подход, позволяющий повысить эффективность лечения при нетрадиционном режиме назначения АГП. Его можно использовать как при неосложненной, так и при рефрактерной АГ. Метод отличается крайней простотой применения, вместе с тем, накапливаются данные о его высокой эффективности [2].

Хронотерапия – это «комплекс диагностических и лечебных мероприятий, в основе которых лежит поиск оптимальных временных схем лечения с учетом суточных ритмов организма и его чувствительности к терапевтическим воздействиям» [3]. По определению М. Н. Smolensky и соавт., хронотерапевтический подход при лечении больных с АГ направлен не

только на нормализацию дневного и ночного уровня АД, но и на «перевод» патологического суточного ритма в нормальный с одновременной минимизацией нежелательных явлений [4]. Хронотерапия базируется на выборе оптимальной дозы и наиболее подходящего времени приема препарата, а также на использовании специальных лекарственных форм с контролируемым началом действия («controlled-onset») и с замедленным высвобождением («extended-release»).

Существуют два подхода к хронотерапии АГ [5]. При первом из них, основываясь на круглосуточном определении АД, устанавливают его циркадианный профиль и оптимальное время приема АГП, которые назначают с учетом времени пиков АД и фармакокинетики используемых препаратов таким образом, чтобы максимальный антигипертензивный эффект приходился на периоды суток с наибольшими уровнями АД. При втором подходе определяют хроночувствительность к АГП, назначая его в разные часы суток и проводя клинико-фармакологические исследования в течение нескольких дней для выяснения оптимального времени приема препарата [5].

Суточная динамика (параметры циркадианного ритма, степень ночных снижений, структура общей вариабельности и спектральный состав) АД зависят от совокупности факторов как эндогенной, так и экзогенной природы [6]. В основе эндогенного компонента суточного ритма АД лежат ритмические процессы, координирующие 24-часовую динамику сердечного выброса (ударного объема) и периферического сопротивления сосудов (диаметра просвета и тонуса). Экзогенные факторы обусловлены преимущественно уровнем физической активности, сном, питанием и т. п., а также уровнем внешнего освещения (фактором света) [7, 8].

Амбулаторное мониторирование АД (АМАД) – это метод, позволяющий выполнять наиболее полный хронобиологический анализ профиля АД в обычной повседневной деятельности пациента.

При 24-часовом мониторировании АД у большинства нормотензивных лиц и пациентов с неосложненной АГ динамика АД характеризуется следующим [9]:

- 1) значительным повышением утром;
- 2) 2-мя дневными пиками – в первые 2–3 часа после пробуждения и ранним вечером;
- 3) небольшим дневным снижением;
- 4) снижение на 10–20% во время сна (по сравнению со средним значением после пробуждения, в большей степени – снижением уровня систолического АД (САД)).

Основываясь на 24-часовых профилях уровня АД, выделяют 4 типа суточных кривых АД:

1. *Dipper* – пациенты с нормальной (оптимальной) степенью ночного снижения уровня АД (sistолический индекс (СИ) 10–20%).

2. *Non-dipper* – пациенты с недостаточной степенью ночного снижения АД (СИ до 10%).

3. *Over-dipper* – пациенты с чрезмерным снижением уровня АД в ночное время (СИ более 20%).

4. *Night-peaker* – пациенты с инвертированным характером суточной кривой – имеют ночной пик (уровень ночного АД выше дневного).

Тип *non-dipper* отмечается у 32–46% взрослых пациентов с АГ, связан с нарушенной сердечной функцией, включая увеличенный sistолический объем левого предсердия и толщину стенки левого желудочка, а также многочисленными хроническими состояниями, включая вегетативную дисфункцию, почечную недостаточность, нарушение толерантности к глюкозе и обструктивное апноэ сна [10–12]. Менее распространен тип *night-peaker*, который встречается у 5–19% взрослых пациентов с АГ [10]. Он связан с тяжелой почечной дисфункцией, ишемической болезнью сердца (ИБС), образованием каротидной бляшки и лакунарным инфарктом [13–15]. Пациенты с типом *over-dipper* составляют 4–20% взрослых пациентов, имеют повышенный риск бессимптомных церебральных инфарктов [10, 16]. Кроме того, согласно данным метаанализа, у пациентов с АГ и типом *over-dipper*, которые не лечились, повышен риск общих случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с лицами с типом *dipper* [10].

Однако вышеуказанная классификация пациентов сопряжена с рядом методологических проблем [17]:

1. Ограниченнная воспроизводимость. По данным большинства исследований, от 20 до 30% пациентов при повторном проведении суточного мониторирования АД (СМАД) перемещаются из группы «*dipper*» в «*non-dipper*» и наоборот. Специальный корреляционный анализ также показал лишь умеренную согласованность результатов двух СМАД [18].

2. Отсутствие общепризнанных границ «дня» и «ночи» [18].

3. Принадлежность пациента к разряду «*dipper*» и «*non-dipper*» может зависеть от ряда условий, таких как качество и количество ночного сна, дневной сон, характер повседневной активности, положение руки при измерении АД в дневное и ночное время.

Все эти факторы, безусловно, влияют и на воспроизводимость классифицируемых характеристик АД у пациентов, которая может быть улучшена при строгом методическом подходе к определению времени «дня» и «ночи» [18].

Возможно, на практике более целесообразно ориентироваться на усредненный уровень ночного АД. В этом случае прием АГП в вечернее

время следует рекомендовать больным, у которых ночное АД превышает 120/70 мм рт. ст. Заманчивым представляется использование для целей хронотерапии только величины утреннего подъема АД (ВУП). ВУП представляет собой разность между максимальным и минимальным уровнем АД в заданный отрезок времени. Прогностическое значение ВУП, особенно в отношении риска развития мозгового инсульта, было доказано в нескольких исследованиях [19]. Доказано, что ВУП может модифицироваться под действием некоторых АГП и, следовательно, быть потенциальной «мишенью» хронотерапии [19, 20].

Оценка ВУП также связана с рядом проблем: взаимозависимостью со степенью ночного снижения АД, ограниченной воспроизведимостью, использованием в разных исследованиях различных определений показателя [19]. Наконец, по-видимому, основной проблемой использования ВУП на практике являются этнические различия в уровне этого показателя, убедительно показанные в исследовании с участием более 3500 пациентов, проведенном интернациональным коллективом авторов [21].

Результаты многочисленных исследований подтвердили, что среднее значение ночного (во время сна) АД, полученное в результате АМАД, является как независимым, так и более сильным предиктором риска развития ССЗ, чем дневные клинические (офисные/неофисные) измерения АД или мониторинг уровня только дневного АД [22].

Таким образом, методические проблемы интерпретации расчетных показателей суточного профиля АД затрудняют реализацию первого хронотерапевтического подхода. Поэтому практически во всех хронотерапевтических исследованиях нашел применение второй подход, поскольку он более прост и менее методически «уязвим».

Элементы хронотерапевтического подхода к АГ были использованы в ряде крупных международных многоцентровых исследований, проводившихся в течение последних 20 лет (HOPE, Syst-Eur, CONVINCE, ASCOT). Согласно результатам метаанализа исследований, опубликованных с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2013 г., проведенного G. C. Roush et al., относительный риск развития неблагоприятных ССО у пациентов, принимавших лекарства вечером, по сравнению с утренним приемом ниже на 58% [23].

Самым крупным, собственно хронотерапевтическим исследованием, в настоящее время является исследование MAPEC (Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Prediction of Cardiovascular Events and Efficacy of Chronotherapy) [24]. Это исследование было специально разработано для изучения вопроса о возможности снижения риска развития ССО при нормализации суточного ритма АД вследствие назначения АГП на ночь. Пациенты с повышенным уровнем АД в начале исследования были

рандомизированы в две группы: группу с приемом всех АГП сразу после пробуждения и группу с приемом одного или более препаратов перед сном. Несмотря на то, что ключевым показателем исследования являлась степень ночного снижения АД, был использован второй хронотерапевтический подход: схема лечения не зависела от исходного суточного снижению уровня ночных АД, улучшению суточного ритма (по направлению к статусу «*dipper*»), и, что особенно важно, к снижению риска возникновения первичной конечной точки. У пациентов, получавших хотя бы один АГП на ночь, по сравнению с группой пациентов, принимавших АГП утром, было отмечено чрезвычайно выраженное уменьшение частоты ССО: 12,0 против 27,8 событий на 1000 пациентов в год (относительный риск 0,39; $p<0,001$) [25]. В исследовании было подтверждено прогностическое значение ночных АД: его снижение на каждые 5 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением риска возникновения первичной конечной точки на 17% (эти результаты относятся как к САД, так и к ДАД).

Однако на сегодняшний день в большинстве стран продолжает применяться стратегия, ориентированная преимущественно на утренний прием АГП. Для достижения целевого уровня АД врачи обычно увеличивают дозировку до максимальных и/или используют множественную комбинацию препаратов [26]. Повышенная лекарственная нагрузка увеличивает частоту нежелательных побочных эффектов и может снизить приверженность пациента к предлагаемому режиму лечения [27]. Представляется вероятным, что побочные эффекты препаратов и количество предписанных лекарств могут быть уменьшены путем простого учета времени естественного роста и падения АД и воздействием на регуляторные механизмы этих колебаний.

Хотелось бы подчеркнуть, что результаты исследования MAPEC не только подтверждают значение ночных уровней САД как прогностического маркера ССО и смертности от ССЗ [28, 29], но и доказывают, что снижение уровня ночных АД (во время сна) с помощью стратегии назначения при неосложненной АГ одного и более АГП перед сном снижает общее количество ССЗ на 61%, и основных ССО (смерть, инфаркт миокарда, ишемический и геморрагический инсульты) на 67% [35]. Такая тактика способствует улучшению прогноза больных с АГ, в том числе резистентной к терапии, а также при наличии таких сопутствующих заболеваниях, как сахарный диабет 2-го типа и ИБС [36–38].

Выводы

Циркадный временной механизм присущ всему живому и кодируется нашей ДНК [41]. Циркадные ритмы лежат в основе многих аспектов

здоровья человека [41]. Это особенно важно для сердечно-сосудистой системы и интегрированных эндокринных систем, функции вегетативной нервной системы, микробиома [42–44], так как этот механизм влияет на биодоступность и продолжительность действия лекарственного средства за счет вариации поглощения, распределения, метаболизма и элиминации. Эффекты препарата также зависят от доступности и функции рецепторов, на которые также может влиять циркадная фаза [45, 46].

На сегодняшний день установлено, что влияние АГП на суточный профиль АД различается в зависимости от времени их приема – в утренние или вечерние часы. Прием АГП в вечернее время в большей степени влияет на уровень АД во время ночного сна и степень ночного снижения АД, что, в свою очередь, способствует снижению риска развития ССО. Таким образом, назначение лекарственных средств с учетом циркадности может повысить эффективность медикаментозной терапии АГ.

Однако имеющиеся в настоящее время научные данные, свидетельствующие в пользу этого метода, требуют подтверждения в проспективных многоцентровых исследованиях с тщательной независимой верификацией «конечных точек» и побочных осложнений, что позволит широко внедрять хронотерапевтические методы в лечение АГ.

Литература

1. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 update. A report from the American Heart Association / A. S. Go et al. *Circulation*. 2013. Vol. 127 P. 143–152.
2. Горбунов В. М., Федорова Е. Ю., Платонова Е. В. Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017. № 13(5). С. 706–715. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-706-715.
3. Ольбинская Л. И., Хапаев Б. А. Хронотерапевтические аспекты применения различных форм нифедипина у больных гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2000. № 6. С. 59–62.
4. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension / M. H. Smolensky et al. *Blood Press Monit*. 2010. Vol. 15. P. 173–180. DOI: 10.1097/MBP.0b013e32833c7308.
5. Ольбинская Л. И., Мартынов А. И., Хапаев Б. А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М. : Русский врач, 1998. 99 с.
6. Ритмы артериального давления и частота сердечных сокращений у лиц с артериальной гипертонией в условиях Крайнего Севера / Л. И. Гапон и др. *Клиническая медицина*. 2006. Т. 84. № 2. С. 39–44.
7. Activity, Sleep and Ambient Light Have a Different Impact on Circadian Blood Pressure, Heart Rate and Body Temperature Rhythms / D. G. Gubin et al. *Chronobiology Int*. 2017. Vol. 34(5). P. 632–649. DOI: 10.1080/07420528.2017.1288632.
8. Губин Д. Г., Вайнерт Д., Соловьева С. В., Дуров А. М. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления. *Медицинский алфавит*. 2018. Том 1. № 3. *Артериальная гипертензия*. С. 20–23.

9. Hermida R. C., Ayala D. E., Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007. Vol. 59. P. 904–922. DOI: 10.1016/j.addr.2006.08.003.
10. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis / G. F. Salles et al. *Hypertension.* 2016. Vol. 67(4). P. 693–700. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981
11. Comparison of left atrial volume and function in non-dipper versus dipper hypertensives: a real-time three-dimensional echocardiography study / N. Ermiş et al. *The Anatolian journal of cardiology.* 2016. Vol. 16(6). P. 428–433. DOI: [10.14744/AnatolJCardiol.2015.6569].
12. Ukkola O., Vasanta R-L., Kesäniemi Y. A. Non-dipping pattern in ambulatory blood pressure monitoring is associated with metabolic abnormalities in a random sample of middle-aged subjects. *Hypertens Res.* 2009. Vol. 32(11). P. 1022–1027. DOI: 10.1038/hr.2009.137.
13. Reversed dipper blood-pressure pattern is closely related to severe renal and cardiovascular damage in patients with chronic kidney disease / C. Wang et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8(2). P. e55419. DOI: [10.1371/journal.pone.0055419].
14. Blood pressure reverse-dipping is associated with early formation of carotid plaque in senior hypertensive patients / B. Yan et al. *Medicine (Baltimore).* 2015. Vol. 94(10). P. e604. DOI: [10.1097/MD.0000000000000604].
15. Reverse-dipper pattern of blood pressure may predict lacunar infarction in patients with essential hypertension / B. Yan et al. *Eur. J. Neurol.* 2015. Vol. 22(6). P. 1022–1025. DOI: 10.1111/ene.12659.
16. Kario K., Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens.* 2004. Vol. 26(2). P. 177–189.
17. Antihypertensive Drug Treatment and Circadian Blood Pressure Rhythm: A Review of the Role of Chronotherapy in Hypertension / G. Schillaci et al. *Current Pharmaceutical Design.* 2015. Vol. 21. P. 756–772. DOI: 10.2174/138161282066614102413001 325.
18. Different classifications of nocturnal blood pressure dipping affect the prevalence of dippers and non-dippers and the relation with target-organ damage / L. H. Henskens et al. *J. Hypertens.* 2008. Vol. 26. P. 691–698. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f4225f.
19. Kario K. Morning Surge in Blood Pressure and Cardiovascular Risk. Evidence and Perspectives. *Hypertension.* 2010. Vol. 56. P. 765–773. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.1571 49.
20. Kario K. Clinician's Manual on Early Morning Risk Management in Hypertension. London: Science Press, 2004. 68 p.
21. Ethnic differences in the degree of morning blood pressure. Surge and in its determinants between Japanese and European hypertensive subjects data from the ARTEMIS Study / S. Hoshide et al. *Hypertension.* 2015. Vol. 66(4). P. 750–756. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05958.
22. Bedtime Blood Pressure Chronotherapy Significantly Improves Hypertension Management / C. R. Hermida et al. *Heart Failure Clinics.* 2017. Vol. 13. Issue 4. P. 759–777. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.05.010

23. Roush G. C., Fapohunda J., Kostis J. B. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events: a third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2014. Vol. 16(8). P. 561–568. DOI: 10.1111/jch.12354
24. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces of new-onset type 2 diabetes: a randomized controlled trial / R. C. Hermida et al. *Diabetologia*. 2015. Vol. 59(2). P. 395–405. DOI: 10.1007/s00125-015-3749-7.
25. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks / R. C. Hermida et al. *Hypertens Res*. 2016. Vol. 39(5). P. 277–292. DOI: 10.1038/hr.2015.142.
26. Neldam S., Dahlof B., Oigman W., Schumacher H. Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals. *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67(9). P. 843–852. DOI: 10.1111/ijcp.12180.
27. Saini S. D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M. C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am. J. Manag. Care*. 2009. Vol. 15(6). P. e22–33.
28. Hermida R. C., Ayala D. E., Mojón A. Decreasing sleep time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. P. 1165–1173. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.043.
29. Hermida R. C., Ayala D. E., Fernández J. R., Mojón A. Sleep-time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *Chronobiol. Int.* 2013. Vol. 30. P. 68–86. DOI: 10.3109/07420528.2012.702581.
30. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease / R. Minutolo et al. *Arch. Intern. Med.* 2011. Vol. 171. P. 1090–1098. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.230
31. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in 9 cohorts on 13,844 patients with hypertension / G. C. Roush et al. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32. P. 2332–2340. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000355.
32. Predictors of all cause mortality in clinical ambulatory monitoring. Unique aspects of blood pressure during sleep / I. Z. Ben-Dov et al. *Hypertension*. 2007. Vol. 49. P. 1235–1241. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087262.
33. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension / R. H. Fagard et al. *Hypertension*. 2008. Vol. 51. P. 55–61. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727.
34. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations / H. Q. Fan et al. *J Hypertens.* 2010. Vol. 28. P. 2036–2045. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833b49fe.
35. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk / C. R. Hermida et al. *European Journal of Clinical investigation*. 2018. Vol. 48(5). P. e12909. DOI: 10.1111/eci.12909.
36. Hermida R. C., Ayala D. E., Mojón A., Fernández J. R. Influence of time of day of blood pressure lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. P. 1270–1276. DOI: 10.2337/dc11-0297.

37. Hermida R. C., Ayala D. E., Mojón A., Fernández J. R. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. P. 2313–2321. DOI: 10.1681/ASN.2011040361.
38. Ayala D. E., Hermida R. C., Mojón A., Fernández J. R. Cardiovascular risk of resistant hypertension: dependence on treatment time regimen of blood pressure lowering medications. *Chronobiol. Int.* 2013. Vol. 30. P. 340–352. DOI: 10.3109/07420528.2012.701455.
39. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension associated risk, and attainment of therapeutic goals. Joint recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM) / R. C. Hermida et al. *Chronobiol. Int.* 2013. Vol. 30. P. 355–410. DOI: 10.1016/j.arteri.2013.03.002.
40. 2015 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension / C. E. Chiang et al. *J. Chin. Med. Assoc.* 2015. Vol. 78. P. 1–47. DOI: 10.1016/j.jcma.2014.11.005.
41. Callaway E., Ledford H. Medicine Nobel awarded for work on circadian clocks. *Nature*. 2017. Vol. 550. P. 18. DOI: 10.1038/nature.2017.22736.
42. Martino T. A., Young M. E. Influence of the cardiomyocyte circadian clock on cardiac physiology and pathophysiology. *J. Biol. Rhythms*. 2015. Vol. 30. P. 183–205. DOI: 10.1177/0748730415575246.
43. Gamble K. L., Berry R., Frank S. J., Young M. E. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. Vol. 10. P. 466–475. DOI: 10.1038/nrendo.2014.78.
44. Paschos G. K., Fitz Gerald G. A. Circadian clocks and metabolism: implications for microbiome and aging. *Trends Genet.* 2017. Vol. 33. P. 760–769. DOI: 10.1016/j.tig.2017.07.010.
45. Natesh R., Schwager S. L., Evans H. R. Structural details on the binding of antihypertensive drugs captopril and enalaprilat to human testicular angiotensin I-converting enzyme. *Biochemistry*. 2004. Vol. 43(27). P. 8718–8724. DOI: 10.1021/bi049480n.
46. Baraldo M. The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2008. Vol. 4(2). P. 175–192. DOI: 10.1517/17425255.4.2.175.

Нові можливості оптимізації лікування артеріальної гіпертензії: хронотерапія

**М. Я. ДОЦЕНКО, С. С. БОЄВ, Л. В. ГЕРАСИМЕНКО,
І. О. ШЕХУНОВА**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Резюме. Артеріальна гіпертензія залишається одним з найважливіших модифікованих чинників ризику основних захворювань, що впливають на серцево-судинну і загальну смертність. За останнє десятиліття поширеність артеріальної гіпертензії зберігається високою з деяким зниженням в економічно розвинених країнах і збільшенням в країнах, що розвиваються.

Порушення добового ритму рівня артеріального тиску, що виявляється в недостатньому його нічному зниженні, є незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань. Основним методом його корекції є хронотерапевтичний підхід, що дає змогу підвищити ефективність лікування при нетрадиційному режимі призначення антигіпертензивних препаратів. Хронотерапія базується на виборі оптимальної дози і найбільш підходящого часу прийому препарату. Метод відрізняється простотою і ефективністю застосування. У статті вказані переваги та обмеження двох можливих підходів до хронотерапії артеріальної гіпертензії. Інтерес до хронотерапії артеріальної гіпертензії обумовлений: по-перше, доведеною роллю рівня нічного артеріального тиску, як найважливішого прогнозичного чинника; по-друге, результатами великого дослідження МАРЕС. Дослідження МАРЕС є першим проспективним клінічним дослідженням, в якому було продемонстровано зниження ризику серцево-судинних ускладнень і загальної смертності на тлі прийому антигіпертензивних препаратів у вечірній час, зниження рівня артеріального тиску під час нічного сну і нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Представлена наукова інформація вимагає подальшого вивчення в проспективних багаточентрових дослідженнях.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронотерапія, добове моніторування артеріального тиску.

**New possibilities for optimizing the treatment of arterial hypertension:
chronotherapy**

**N. YA. DOTSENKO, S. S. BOEV, L. V. GERASIMENKO,
I. A. SHEKHUNOVA**

*SI «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education
Ministry of Health of Ukraine»*

Summary. Hypertension remains one of the most important modifiable risk factors for major diseases affecting cardiovascular and overall mortality. Over the past decade,

the prevalence of hypertension has remained high with some decline in economically developed countries and an increase in developing ones.

Violation of the daily rhythm of blood pressure, manifested in the lack of its nightly decrease, is an independent risk factor for cardiovascular diseases. The main method of its correction is the chronotherapeutic approach, which makes it possible to increase the effectiveness of treatment in the unconventional mode of administration of anti-hypertensive drugs. Chronotherapy is based on the choice of the optimal dose and the most appropriate time for taking the drug. The method is simple and effective application. The article indicates the advantages and limitations of two possible approaches to the chronotherapy of hypertension. The interest in chronotherapy of hypertension is due, firstly, to the proven role of nocturnal blood pressure as the most important prognostic factor and, secondly, to the results of a large MAPEC study. The MAPES study is the first prospective clinical study that demonstrated a reduction in the risk of cardiovascular complications and overall mortality in the setting of taking antihypertensive drugs in the evening, reducing blood pressure during night sleep and normalizing the daily blood pressure profile.

The presented scientific information requires further study in prospective multi-center studies.

Key words: *hypertension, chronotherapy, 24-hour blood pressure monitoring.*

УДК 615.849.2:616-006-008

DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-21

Остеосцинтиграфія в оцінці комбінованого лікування скелетних метастазів

**В. В. НОВОПАШЕННА, В. І. ЧОБАН,
Р. Г. КРАСІЛЬНИКОВ**

*Національний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь»*

Резюме

Мета роботи: *оцінити результати комбінованого лікування онкологічних хворих з використанням променевої терапії і хіміотерапії бісфосфонатами радіонуклідним методом.*

Матеріали та методи. *Дослідження проводили на гамма-камері MB-9100 (Угорщина) з низькоенергетичним коліматором загального призначення, оснащеною комп'ютерною системою збирання та отримання інформації (МІГРА, Київ). Для діагностики метастатичного пошкодження кістяка використовували радіофармпрепарат 99^{m} Tc пірофосфат. Було двічі обстежжено 47 онкологічних хворих. Динаміку результатів комбінованого променевого лікування з паралельним введенням бісфосфонатів оцінювали порівняно з результатами, які були отримані до*