Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы

Владимир Михайлович Горбунов*, Елена Юрьевна Федорова,
Елена Вячеславовна Платонова

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

В последнее время все большее внимание привлекает хронотерапевтический подход к лечению артериальной гипертонии (АГ), позволяющий повысить эффективность лечения при нетрадиционном режиме назначения антигипертензивных препаратов. Возрастание интереса к хронотерапии АГ связано с получением новых сведений о высокой прогностической значимости ночного АД и степени его ночного снижения. Метод отличается крайней простотой применения, накапливаются данные о его высокой эффективности. В статье подробно разобраны преимущества и ограничения двух возможных подходов к хронотерапии АГ.

Крупнейшим исследованием, в котором изучалась возможность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при нормализации суточного ритма АД, вызванной назначением антигипертензивных препаратов на ночь, является проект MAPEC. Авторами были получены впечатляющие результаты – снижение риска сердечно-сосудистых осложнений более чем в два раза в группе хронотерапии. Однако данное исследование имело существенные ограничения: этнически однородная популяция, отсутствие независимой верификации конечных точек и информации о нежелательных явлениях, неудобство использования 48-часового мониторирования АД.

Имеющаяся в настоящее время научная информация, свидетельствующая в пользу хронотерапии АГ, требует подтверждения в тщательно спланированных, проспективных, многоцентровых исследованиях. По мнению авторов статьи, проиллюстрированному собственными данными, сохраняют свою актуальность и сравнительно небольшие и непродолжительные исследования, позволяющие реализовать некоторые «тонкие» методические подходы: двойной слепой метод, перекрестный дизайн и сравнение фармакокинетики антигипертензивных препаратов при утреннем и вечернем приеме.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хронотерапия, антигипертензивные препараты, суточное мониторирование артериального давления.

Для цитирования: Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):706-715. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-706-715

Chronotherapy of Hypertension: Current State of the Scientific Problem

Vladimir M. Gorbunov, Elena Y. Fedorova, Elena V. Platonova
National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Recently, more and more attention has been paid to the chronotherapy of arterial hypertension (HT). This method provides an opportunity to improve the treatment efficacy by non-traditional regimes of antihypertensive drug intake. The new findings concerning a high prognostic value of the night-time blood pressure (BP) and night BP fall stimulate the interest in chronotherapy of HT. This method is very easy to use, and the evidences of its high efficacy are growing. The advantages and limitations of two potential chronotherapy approaches are discussed in detail.

MAPEC was the largest project which investigated the possibility of cardiovascular complications risk reduction by normalizing the circadian rhythm of BP due to the bed-time administration of antihypertensive drugs. The authors obtained impressive results – more than a double reduction of cardiovascular complications risk in the chronotherapy group. However, the study had serious limitations: ethnically homogeneous population, the lack of independent verification of endpoints and adverse events, and inconvenience of 48-hour BP monitoring.

The currently available scientific information concerning advantages of HT chronotherapy needs further confirmation in the carefully designed multi-centre prospective studies. According to the authors' opinion, illustrated by their original data, the relatively small and short studies are still important. Such trials allow using more nuanced methodological approaches, such as a double blind or cross-over design and comparison of the pharmacokinetics of antihypertensive drugs in the morning and evening administration.

Keywords: arterial hypertension, chronotherapy, antihypertensive drugs, ambulatory blood pressure monitoring.

For citation: Gorbunov V.M., Fedorova E.Y., Platonova E.V. Chronotherapy of Hypertension: Current State of the Scientific Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):706-715. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-706-715

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vgorbunov@gnicpm.ru

Received / Поступила: 25.05.2017
Accepted / Принята в печать: 05.06.2017

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается одним из важнейших модифицируемых факторов риска основных заболеваний, влияющих на сердечно-сосудистую и общую смертность [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения с АГ в мире связано приблизительно 7,6 млн случаев преждевременной смерти [2].

Известно, что от 1/4 до 1/3 населения планеты, как мужчин, так и женщин, имеют повышенное АД. За последнее десятилетие распространенность АГ остается высокой с некоторым снижением в экономически развитых странах и увеличением в развивающихся [3].

В России болезни системы кровообращения занимают устойчивое первое место в структуре общей смертности – 737,1 на 100 тыс. человек (2013 г.) [4]. АГ по-прежнему имеет высокую распространенность в популяции Российской Федерации при удручающе низком уровне контроля АГ. Примером могут служить данные исследования ЭССЕ-РФ: лечением АГ охвачено только 60,9% женщин и 39,5% мужчин, среди которых лишь 53,5% и 41,4%, соответственно, лечатся эффективно, достигая целевых уровней АД. Следовательно, среди всех пациентов с АГ только треть женщин и каждый седьмой мужчина контролируют АД [5].

Существующие проблемы особенно ярко видны на примере терапии рефрактерной АГ. В этом случае подчас используются дорогие и инвазивные методы лечения: стимуляция барорецепторов почечных артерий, почечная денервация и нейрососудистая декомпрессия. У таких пациентов может быть эффективна электрическая стимуляция в области каротидных синусов с помощью имплантированных аппаратов [6-8], однако неоднозначные результаты клинических исследований пока ставят под сомнение целесообразность применения этих способов лечения АГ в современной практике [9-11].

Перспективной и доступной альтернативой может служить применение хронотерапевтического подхода, позволяющего повысить эффективность лечения при нетрадиционном режиме назначения антигипертензивных препаратов. Его можно использовать как при контролируемой, так и при рефрактерной АГ. Метод отличается крайней простотой применения, вместе с тем, накапливаются данные о его высокой эффективности.

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» [12]. Позже были сформулированы и другие, более «амбициозные» определения хронотерапии АГ.

По определению M.N. Smolensky, R.C. Hermida и соавт. [13], хронотерапевтический подход при гипертонии направлен не только на нормализацию дневного и ночного АД, но и на «перевод» патологического суточного ритма в нормальный с одновременной минимизацией нежелательных явлений. 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»).

Отношение к хронотерапии существенно изменилось на протяжении последнего десятилетия. Ранее исследования в этой области критиковали за малое число наблюдений, использование открытого метода, погрешности статистического анализа [14], можно указать и на ряд других очевидных ограничений. Например, трудно контролировать, действительно ли пациент соблюдает предписанную ему «хронотерапевтическую» схему приема препарата, т.е. в идеале необходимы дополнительные фармакокинетические исследования. Нельзя исключить (особенно при открытом методе) влияние на результаты психологических факторов, связанных с пациентом. Возросший интерес к хронотерапии АГ связан, во-первых, с осознанием роли ночного АД как важнейшего прогностического фактора [15] и, во-вторых, с результатами крупного исследования MAPEC (см. ниже).

Существуют два подхода к хронотерапии АГ [16]. При *первом* из них, «...основываясь на круглосуточном определении АД, устанавливают его циркадианный профиль и оптимальное время приема лекарств. Их назначают с учетом времени пиков АД и фармакокинетики используемых препаратов таким образом, чтобы максимальный антигипертензивный эффект приходился на периоды суток с наибольшими цифрами АД». При *втором* подходе «...определяют хроночувствительность к антигипертензивному препарату, назначая его в разные часы суток и проводя клинико-фармакологические исследования в течение нескольких дней для выяснения оптимального времени приема препарата....».

Теоретически первый метод является более желательным, поскольку предполагает индивидуализированный подход, и, в перспективе, создание общих рекомендаций по выбору схемы лечения в зависимости от суточного профиля АД у пациента. Однако, такой подход сложен для воплощения в жизнь как на практике, так и в научных исследованиях.

Разберем подробнее некоторые ограничения первого хронотерапевтического подхода. Многие показатели суточного ритма, на которые в этом случае следует опираться при выборе схемы приема антигипертензивных препаратов, имеют ограниченную воспроизводимость. В особенности это относится к упомянутым в определении «пикам АД». Как показало давнее исследование [17], воспроизводимость времени наступления максимумов АД неудовлетворительна, сле-

довательно, эти показатели нельзя использовать для определения времени назначения антигипертензивных препаратов. Это же относится и к так называемым «предсказанным максимумам», определенным на основании «сглаживания» суточной кривой АД с помощью различных математических методов.

Более научно обоснована хронотерапия АГ, базирующаяся на учете степени ночного снижения (СНС) АД. Общепринята классификация пациентов на «дипперов» и «нон-дипперов», прогностическое значение которой многократно доказано у разных категорий больных [18-24]. Вечерний режим приема антигипертензивных препаратов у «нон-дипперов» теоретически вполне целесообразен, так как можно ожидать не только коррекцию нарушенного суточного ритма АД, но и более выраженный антигипертензивный эффект [13].

Однако вышеуказанная классификация пациентов сопряжена с рядом методологических проблем [25].

1. Ограниченная воспроизводимость. По данным большинства исследований, от 20 до 30% пациентов при повторном проведении суточного мониторирования АД (СМАД) перемещаются из группы «дипперов» в «нон-дипперы», и наоборот. Специальный корреляционный анализ также показал лишь умеренную согласованность результатов двух СМАД [26].

2. Отсутствие общепризнанных границ «дня» и «ночи» [26, 27].

3. Принадлежность пациента к разряду «дипперов» и «нон-дипперов» 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 СНС АД, которая может быть улучшена при строгом методическом подходе к определению времени «дня» и «ночи» [26, 27].

4. Неоднозначность трактовки самой классификации. Так, часто дополнительно выделяют группы «найт-пикеров» (night-peakers, СНС АД<0%) и «овер-дипперов» (extreme-dippers, СНС АД>20%), т.е. не 2, а 4 группы; к тому же СНС рассчитывают отдельно как для систолического, так и для диастолического АД. В результате, один и тот же пациент может быть отнесен к разным категориям суточного ритма АД.

Возможно, на практике более целесообразно ориентироваться на усредненный уровень ночного АД. В этом случае прием антигипертензивных препаратов в вечернее время следует рекомендовать больным, у которых ночное АД превышает 120/70 мм рт.ст.

Заманчивым представляется использование для целей хронотерапии величины утреннего подъема АД (ВУП). ВУП представляет собой разность между максимальным и минимальным уровнем АД в заданный отрезок времени. Основной принцип определения ВУП, сформулированный K. Kario [28], состоит в усреднении нескольких последовательных измерений для определения как максимума, так и минимума АД. ВУП описывает динамику АД в ранние утренние часы, которые являются наиболее «ранимым периодом» в отношении серьезных, в том числе фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Прогностическое значение ВУП, в особенности, в отношении риска мозгового инсульта было доказано в нескольких исследованиях [29]. Показано, что ВУП может модифицироваться под действием некоторых АГП [28,29] и, следовательно, быть потенциальной «мишенью» хронотерапии.

Оценка ВУП также связана с рядом проблем: взаимозависимость с СНС АД, ограниченная воспроизводимость, использование в разных исследованиях различных определений показателя [29,30]. Наконец, по-видимому, основной проблемой использования ВУП на практике являются этнические различия в уровне этого показателя, убедительно показанные в исследовании интернационального коллектива авторов более чем у 3500 пациентов [31].

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». Однако он носит эмпирический характер, на его основании сложнее сформулировать общие рекомендации.

Элементы хронотерапевтического подхода к АГ были использованы в ряде крупных международных многоцентровых исследований, проводившихся в течение последних 20 лет. В качестве примера могут служить исследования HOPE, Syst-Eur, CONVINCE, ASCOT [25].

В исследовании HOPE назначение рамиприла в дозе 10 мг на ночь пациентам старше 55 лет с высоким кардиоваскулярным риском в дополнение к рутинной терапии вызвало значительно более высокий протективный эффект в отношении ССО, чем можно было ожидать на основании динамики клинического АД. В малом субисследовании HOPE с использованием СМАД отмечено выраженное снижение ночного АД, более существенное по сравнению со снижением офисного АД, что, возможно, и явилось причиной проспективного эффекта. Отличием от собственно хронотерапевтических исследований в данном случае являлось назначение в контрольной группе плацебо, а не рамиприла утром.

В исследовании Syst-Eur нитрендипин назначался на ночь у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. В группе активного лечения было отмечено весьма значительное относительное снижение риска ССО на 42%. В данном исследовании также отсут-

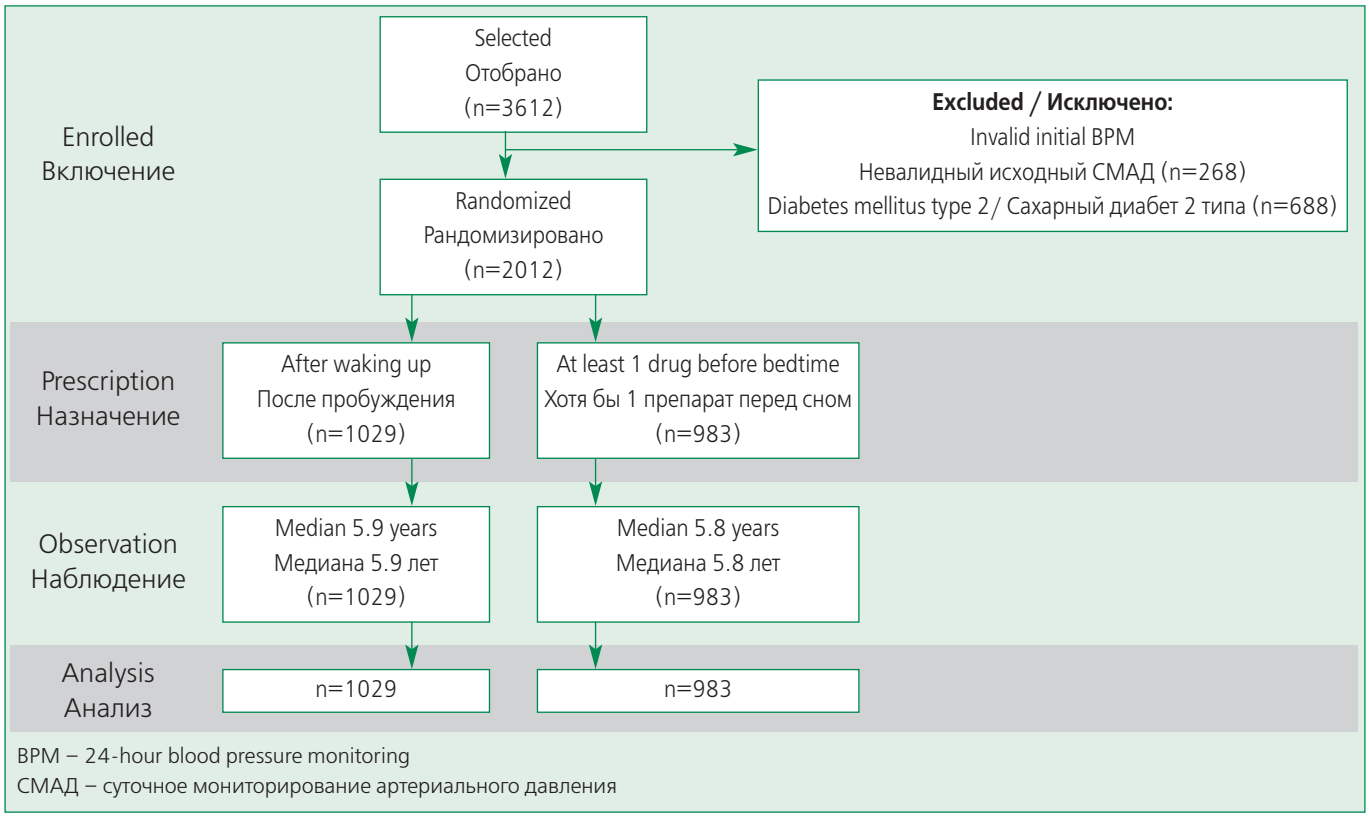

Figure 1. MAPEC study design (adapted from [33])
Рисунок 1. Дизайн исследования MAPEC (адаптировано из [33])

ствовала группа сравнения с утренним назначением препарата (назначалось плацебо).

В двойном слепом исследовании CONVINCE не было показано преимуществ лечения 180 мг верапамилом COER по сравнению с рутинной терапией атенололом 50 мг, либо дигидрохлортиазидом 12,5 мг – относительный риск ССО составил 1,02 (0,88-1,18) [32]. По мнению R. Hermida, причиной явился недостаточный эффект верапамила в отношении ночного АД [32].

Наконец, элементы хронотерапии можно усмотреть в исследовании ASCOT, в котором было показано наибольшее прогностическое значение ночного АД у пациентов, получающих антигипертензивную терапию [25].

Самым крупным собственно хронотерапевтическим исследованием к настоящему времени является исследование MAPEC (Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Prediction of Cardiovascular Events and Efficacy of Chronotherapy). Дизайн исследования представлен на рис. 1 [33].

Исследование было специально разработано для изучения вопроса о возможности снижения риска ССО при нормализации суточного ритма АД, вызванной назначением АГП на ночь [34]. Участники с повышенным АД в начале исследования были рандомизированы в две группы: группу с приемом всех антигипертензивных препаратов сразу после пробуждения и группу с приемом одного или более препаратов перед сном. Таким образом, несмотря на то, что ключевым показателем исследования являлась СНС АД, был использован второй хронотерапевтический подход: схема лечения не зависела от исходного суточного профиля АД у пациента.

Первичная комбинированая конечная точка включала: смерть от любых причин, инфаркт миокарда, развитие стенокардии, коронарную реваскуляризацию, сердечную недостаточность, острую окклюзию артерий нижних конечностей, тромботическую окклюзию артерий сетчатки глаза, мозговой инсульт, транзиторную ишемическую атаку. Были также предусмотрены многочисленные вторичные конечные точки. СМАД выполнялось исходно и через 3 мес после коррекции терапии (или, как минимум, ежегодно). При проведении СМАД в данном исследовании были предусмотрены следующие методические особенности: измерение АД в течение 48 ч; повтор процедуры в течение недели в случае несоответствия результатов критериям качества: «потеря» более 30% от запланированного числа измерений, пробел в записи длительностью более 2 ч, существенные различия в уровне физической активности в течение 2 дней мониторирования, длительность сна менее 6 или более 12 ч; актиграфия для уточнения продолжительности дня, ночи и «сиесты».

Две изучавшиеся в исследовании MAPEC группы были хорошо сбалансированы. Они не отличались по частоте перенесенных ССО, сахарного диабета, проценту

Table 1. Blood pressure monitoring and chronotherapy of hypertension in the International recommendations (adapted from [37], with additions)

Таблица 1. СМАД и хронотерапия АГ в Международных рекомендациях (адаптировано из [37], с дополнениями)

Рекомендации	СМАД	Хронотерапия	Авторы
JNC8(2013)	Не рассматривается	Не рассматривается	James et al. [38]
JNC7(2003)	Показано при ГБХ, избыточном гипотензивном эффекте, эпизодической гипертонии или подозрении на вегетативную дисфункцию	Не рассматривается	Chobanian et al. [39]
AHA/ACC/CDC (2013)	Не рассматривается	Не рассматривается	Go et al. [40]
ESH/ESC (2013)	Специфические показания к СМАД: 1) выраженные различия между офисным и домашним АД; 2) оценка СНС АД; 3) подозрение на ночную АГ, особенно у больных с СОАС, диабетом и заболеваниями почек; 4) вариабельность АД	Не рассматривается	Mancia et al.[41]
ASH/ISH(2014)	Для первичной диагностики АГ или выявления резистентной АГ	Не рассматривается	Weber et al.[42]
CHEP (2013)	Для первичной диагностики АГ, выявления ГБХ, при значительных колебаниях офисного АД	Рекомендованная целевая величина СНС АД при лечении ⩾10%	Lindsay et.al. [43]
ABPM (2013)	Рекомендуется для диагностики, классификации и оценки эффективности лечения АГ	Целесообразен более тщательный контроль уровня ночного АД или нормализация СНС АД	Hermida et.al.[35]
NKF/KDIGO (2012)	Показания: ГБХ, резистентная АГ, эпизодическая АГ, подозрение на вегетативную дисфункцию при хронических заболеваниях почек	Не рассматривается	Improving Global Outcomes [44]
ADA(2014)	Для диагностики ГБХ, скрытой АГ; при значительной разнице между офисным и домашним АД у пациентов с диабетом	Рекомендовано назначать один или более АГП на ночь*	American Diabetes Association [45]
AHA(2008)	Показано при ГБХ или подозрении на избыточный гипотензивный эффект у пациентов с резистентной АГ	Следует стремиться к улучшению контроля ночного АД и повышению приверженности лечению	Calhoun et al. [47]
ABPM/ESH/2013	Основные показания: диагностика ГБХ и скрытой АГ вне зависимости от факта АГТ	Назначение антигипертензивных препаратов вечером восстанавливает нормальный суточный ритм, а также в большей степени, нежели утреннее назначение снижает кардиоваскулярный риск, но эти результаты требуют подтверждения	O'Brien et al. [30]

*отменено в 2015 г. [46]

ABPM/СМАД – суточное мониторирование АД, ACC – Американская коллегия по кардиологии, ADA – Американская диабетическая ассоциация, AHA – Американская кардиологическая ассоциация, ASH – Американское общество по гипертонии, CDC – центры контроля заболеваемости и профилактики, CHEP – Канадская образовательная программа по гипертонии, CKD – хроническая болезнь почек, ESH – Европейское общество по гипертонии, ISH – Международное общество по гипертонии, JNC – Объединенный национальный комитет, KDIGO – болезни почек: улучшение общих исходов, NKF – Национальный фонд почек, ГБХ – гипертония белого халата, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

«нон-дипперов» (55% в группе стандартного лечения и 53% в группе хронотерапии). Хронотерапия приводила к значительному снижению ночного АД, улучшению суточного ритма (по направлению к статусу «диппер»), и, что особенно важно – к снижению риска возникновения первичной конечной точки. У пациентов, получавших хотя бы один антигипертензивный препарат на ночь по сравнению с группой, принимавшей препараты 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) [32]. В исследовании было лишний раз подтверждено прогностическое значение ночного 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).

Сильными сторонами исследования MAPEC являются большая выборка, длительный срок наблюдения, использование «жестких» конечных точек. Впервые такой подход был применен для оценки прогностического значения динамики СНС АД под действием АГТ. Применение строгих критериев проведения СМАД, безусловно, способствовало повышению воспроизводимости результатов.

Исследование MAPEC и другие работы научной группы под руководством R. Hermida послужили основой для альтернативных рекомендаций по СМАД [35], существует их полный русский перевод [36]. Подробное комментирование этих рекомендаций не входит в за-

дачи нашей статьи, отметим, что документ содержит как положения, вполне согласующиеся с общепринятыми представлениями (о высокой прогностической значимости ночного АД), так и новые предложения, требующие доказательств (отмена роли клинического АД, как «золотого стандарта», отдельные нормативы СМАД для мужчин и женщин и.т.д.). Авторы настойчиво рекомендуют назначение антигипертензивных препаратов на ночь, отмечая, что такой подход, как правило, более эффективен. По их мнению, об истинной резистентности к терапии можно говорить лишь в том случае, если хотя бы один антигипертензивный препарат принимается на ночь.

В настоящее время накапливается все больше доказательств связи нарушений суточного ритма АД и сердечно-сосудистого риска. Хронотерапия, направленная не только на снижение АД, но и на нормализацию его суточного ритма, казалось бы, должна рассматриваться как оптимальная тактика лечения. Однако в общеизвестных международных рекомендациях, в которых затрагиваются вопросы лечения АГ (общие или у отдельных категорий больных (табл. 1) [37], хронотерапии пока уделено мало внимания (исключение, по понятной причине, составляют рекомендации Hermida R.C. и соавт. [35]). А позиция авторов цитируемых рекомендаций ограничивает применение методов хронотерапии, да и СМАД в рутинной практике.

Только Рекомендации ADA 2014 г. однозначно предписывают назначение, по крайней мере, одного из антигипертензивных препаратов на ночь пациентам с АГ и сахарным диабетом [45]. Такая стратегия лечения существенно не отличается от реальной клинической практики и потенциально может стать эффективным и экономически выгодным методом снижения сердечно-сосудистого риска [37]. Вызывает, однако, удивление присвоение этой рекомендации уровня доказательности А, хотя она основывается только на двух субисследованиях у больных с диабетом и хронической почечной недостаточностью без подтверждения в более крупных международных проектах [25]. Показательно, что в следующем переиздании Рекомендаций ADA вышеупомянутое положение отсутствует.

В Рекомендациях ESH по СМАД (ABPM/ESH 2013) указывается, что метод хронотерапии использовался «для оценки эффективности терапевтических стратегий, направленных на снижение ночного АД. Получены данные о том, что назначение антигипертензивных препаратов вечером восстанавливает нормальный суточный ритм, а также в большей степени, нежели утреннее назначение, снижает кардиоваскулярный риск, но эти результаты требуют подтверждения» [30].

Каковы же причины такого сдержанного отношения? Безусловно, частичным объяснением является существенное различие упомянутых Рекомендаций по их концепции, объему, затрагиваемым проблемам, приемлемому для авторов конкретного документа уровню доказательности тех или иных положений. По мнению P. Stranges и соавт. [37] одной из важнейших причин является чрезмерная сложность для рутинной практики методологии хронотерапии под контролем СМАД, в то время как до сих пор нет полной ясности с целевыми значениями офисного АД даже при стандартном лечении АГ. Безусловно, доказательная база хронотерапии нуждается в пополнении; до настоящего времени многие исследования в этой области имеют существенные ограничения: помимо указанных выше [14], это – отсутствие полноценных групп контроля, произвольный анализ подгрупп пациентов, проблемы с верификацией конечных точек [37, 48].

В связи с этим интересно присмотреться поподробнее к крупнейшему в настоящее время хронотерапевтическому исследованию MAPEC. Несмотря на впечатляющие результаты (снижение риска ССО более чем на 50% в группе больных, получавших АГ на ночь), оно содержит и очевидные спорные моменты.

Во-первых, исследование было проведено в этнически однородной популяции, следовательно, результаты нуждаются в подтверждении в многоцентровых исследованиях.

Во-вторых, вызывает удивление полное отсутствие информации о выбытии пациентов (это в исследовании, включавшем несколько тысяч пациентов и продолжавшемся более 5 лет (!)) [25]. Отсутствуют сведения о методе рандомизации, также нет данных о специфических нежелательных явлениях избыточного снижения ночного АД (никтурия, различные проявления гипотонии, в т.ч. падения, переломы). B. Carter и соавт., G. Parati также обращают внимание на опасность ухудшения течения уже имеющихся глазных болезней (глаукома, ишемическая оптическая нейропатия) [48,49].

В-третьих, значительное снижение риска ССО в группе хронотерапии было достигнуто, несмотря на минимальные различия в уровне 48-часового АД в двух группах [25]. Едва ли нормализация суточного ритма АД per se обладает столь мощным профилактическим потенциалом.

В-четвертых, 48-часовое СМАД, как инструмент принятия решений о назначении и коррекции АГТ, крайне неудобно для использования на практике (выше мы отмечали, что это частично относится даже к обычному 24-часовому мониторированию АД).

В-пятых, в исследовании отсутствовала независимая верификация конечных точек, сомнение вызывает также включение в состав первичной комбинированной точки некоторых редких осложнений АГ [50].

На наш взгляд, также имеется противоречие между дизайном MAPEC, безусловно относящегося ко вто-

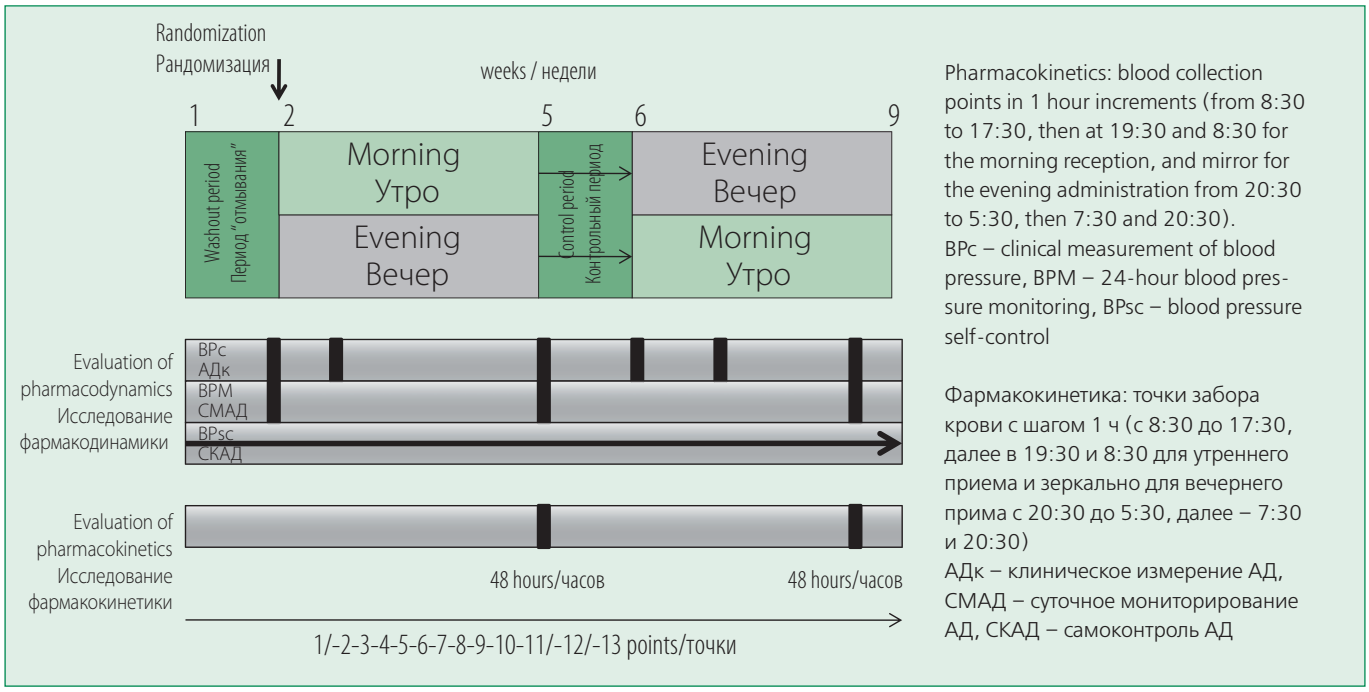

Figure 2. Design of the original study (adapted from [51])
Рисунок 2. Дизайн оригинального исследования (адаптировано из [51])

рому типу хронотерапевтических исследований, и рекомендациями первого типа, которые на основании полученных данных формулируют авторы. Показателен в этом отношении раздел Рекомендаций 9.9 «Оценка эффективности лечения» [36], где авторы обосновывают принципы лечения пациентов, основанные, в первую очередь, на учете СНС АД.

Наконец, самого серьезного внимания заслуживают результаты мета-анализа хронотерапевтических исследований, проведенного G. Schilacci и соавт. [25]. В целом анализ показал небольшое, однако статистически значимое преимущество назначения антигипертензивных препаратов на ночь по сравнению с традиционным утренним приемом. Однако была отмечена весьма значительная гетерогенность результатов. В 14 субисследованиях MAPEC (1815 пациентов) была выявлена бóльшая эффективность ночного назначения антигипертензивных препаратов [на 2,98 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,94-2,02], в то время как в остальных 17 исследованиях, проведенных другими авторами, это наблюдение не подтвердилось. В последних традиционное утреннее назначение даже оказалось предпочтительнее (на 0,33 мм рт. ст.; 95% ДИ – 0,52-1,18). Мета-анализ сам по себе не может раскрыть причины столь существенных расхождений в результатах. Однако, безусловно, данные, полученные в одном центре и не нашедшие подтверждения в других исследованиях, не вполне убедительны с позиций доказательной медицины.

Таким образом, для обоснования объективных преимуществ хронотерапии АГ требуются новые исследования с применением как многократно упоминавшихся в специальной литературе методических подходов (двойной слепой метод), так и подходов, менее очевидных и оригинальных. Примером последних, по нашему мнению, может быть работа, проведенная в НМИЦ ПМ в 2008-2010 г.г.: два однотипных открытых сравнительных рандомизированных перекрестных исследования с аналогичным дизайном с использованием кальциевого блокатора и ингибитора АПФ (подробный протокол приведен в наших более ранних публикациях; рис. 2 [51,52]). Пациенты, включенные в первое исследование, получали одну из пролонгированных форм верапамила в дозах 120-240 мг/сут, участники второго исследования – рамиприл в дозах 5-20 мг. Основным критерием включения в исследование было повышение среднедневного САД либо ДАД по данным СМАД; коррекция доз антигипертензивных препаратов проводилась по результатам офисных измерений АД. Продолжительность обоих курсов лечения составила 3 нед. Важной особенностью первого исследования было выполнение у каждого пациента фармакокинетического исследования одновременно со СМАД на фоне как утреннего, так и вечернего приема верапамила (по 13 значений концентрации антигипертензивных препаратов в обоих случаях).

Были получены следующие основные результаты: утренний прием верапамила (n=11) приводил к достижению более высокой максимальной концентрации препарата в крови, тогда как при вечернем назначении максимальная концентрация достигалась более медленно, и была почти в 2 раза меньше (рис. 3 [51]). Ди-

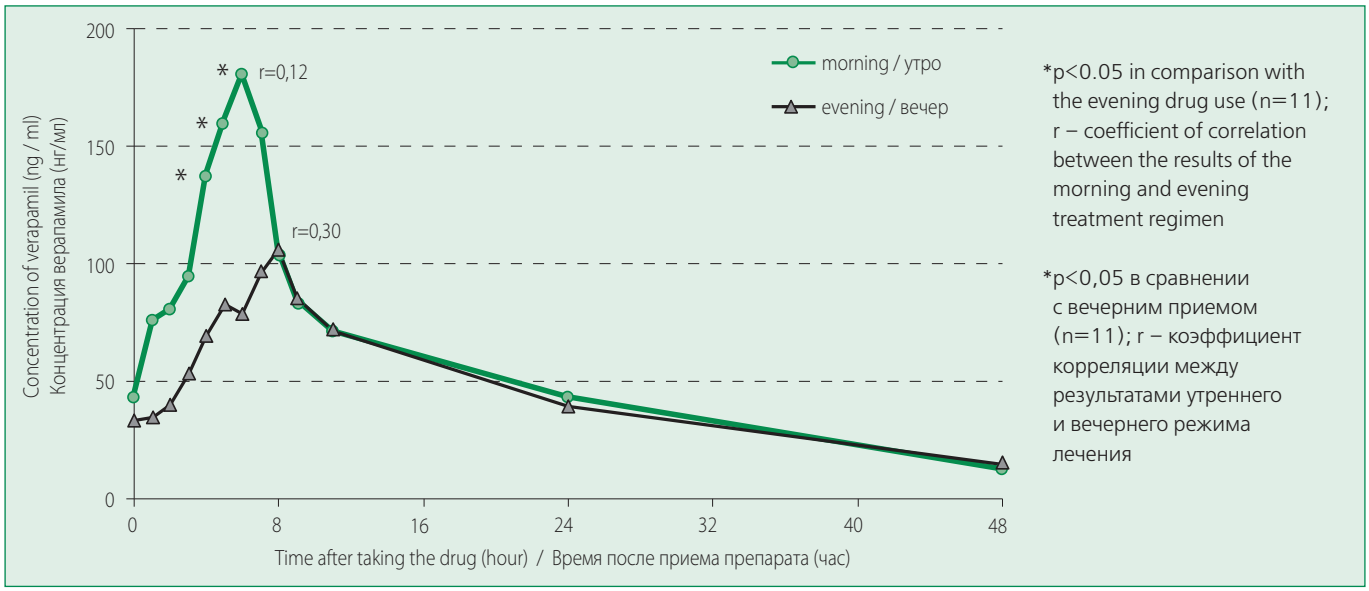

Figure 3. Pharmacokinetic profiles of verapamil in the morning and evening reception (adapted from [51])
Рисунок 3. Фармакокинетические профили верапамила при утреннем и вечернем приеме (адаптировано из [51])

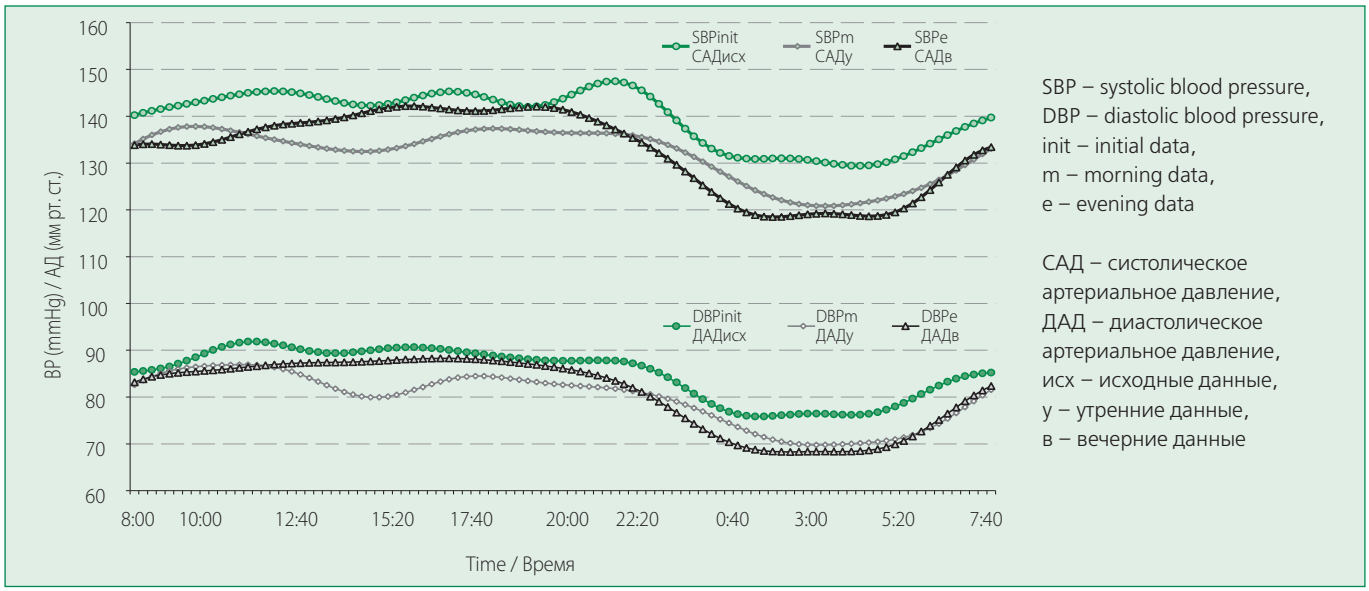

Figure 4. Influence of ramipril on the daily blood pressure profile (adapted from [52])
Рисунок 4. Влияние рамиприла на суточный профиль АД (адаптировано из [52])

намика индивидуальных концентраций верапамила внутри группы значительно различалась. Для оценки взаимосвязи концентрации верапамила и динамики АД в течение 24 ч был проведен специальный корреляционный анализ. При вечернем назначении отмечалась значимо более высокая корреляция (F<0,05) между снижением САД и концентрацией антигипертензивных препаратов.

Таким образом, несмотря на отсутствие проспективного наблюдения и малое число пациентов, проведение дополнительного фармакокинетического исследования позволило сделать достаточно аргументированное заключение о том, что прием данной конкретной лекарственной формы верапамила на ночь предпочтительнее, ибо позволяет получить более выраженный и устойчивый эффект при меньшей вероятности нежелательных явлений, вызванных избыточной концентрацией антигипертензивных препаратов в крови. Важно также отметить, что результаты фармакокинетического исследования объективно подтвердили приверженность пациентов назначенным схемам лечения.

Вечерний прием рамиприла (n=24), в отличие от утреннего, вызывал значительное улучшение показателей суточного ритма АД (рис. 4 [52]). В частности, величина СНС АД при вечернем назначении препарата увеличилась с 8,6±1,0 до 12,5±1,1% (p<0,001). В то же время утренний прием рамиприла вызывал значи-

мо большее снижение 24-часового и среднедневного АД, что представляется все же более существенным. Эти различия были особенно выражены при расчете усредненных показателей на основе «сглаженных» с помощью анализа Фурье [53] кривых. В этом случае использование перекрестного дизайна дало возможность объективно сравнить два режима назначения АГП. Напомним, что некоторые авторы (M. Smolensky, R. Hermida [13, 32]) полагают вечернее назначение ингибиторов АПФ, безусловно, более предпочтительным по сравнению с утренним.

Заключение

Таким образом, хронотерапия представляется потенциально перспективным методом повышения эффективности лечения АГ. Однако имеющиеся в настоящее время научные данные, свидетельствующие в пользу хронотерапии, требуют подтверждения в проспективных многоцентровых исследованиях с тщательной независимой верификацией «конечных точек» и нежелательных явлений. Сравнительно недавно появились сообщения о начале двух таких исследований [48,50]. Положительный результат этих проектов, несомненно, будет способствовать постепенному внедрению хронотерапевтических методов в новые международные рекомендации по АГ. Представляется, что сохраняют свою актуальность и сравнительно небольшие и непродолжительные исследования, позволяющие реализовать некоторые «тонкие» методические подходы: двойной слепой метод (на чем особенно настаивают некоторые специалисты [14, 25]), перекрестный дизайн, а, возможно, и сравнение фармакокинетики АГП при утреннем и вечернем приеме. Подтверждением этому является недавняя публикация результатов перекрестного исследования HARMONY (95 пациентов, продолжительность курсов лечения по 12 нед) [54], которое, кстати, не показало преимуществ вечернего назначения АГП по сравнению с утренним в отношении снижения 24-часового АД. Существует также важный клинико-фармакологический аспект проблемы, который за недостатком места практически не нашел отражения в данной публикации. Он касается как отбора пациентов, у которых хронотерапия может быть наиболее эффективна (реализация вышеописанного «первого подхода»), так и выбора наиболее подходящих для хронотерапии АГП. По мнению P. Stranges и соавт. [37] в настоящее время таковыми следует считать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Решение всех этих актуальных вопросов будет способствовать повышению эффективности лечения АГ и, в частности, решению его основной задачи – снижению риска ССО.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Diclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903-13. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8
2. Lawes C.M., Hoorn S.V., Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008;371(9623):1513-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
3. Kearney P., Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens. 2004;22:11-9.
4. Vorobjeva O.D, Denisenko M.B, Elizarov V.V, et al. The Demographic Yearbook of Russia. 2013: Statistical Handbook. Moscow: Rosstat; 2013. (In Russ.) [Воробьева О.Д., Денисенко М.Б., Елизаров В.В. и др. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. М.: Росстат; 2013].
5. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A. et al. from participants ESSE-RF Trial. Hypertension in individuals of 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
6. Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K.et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo - controlledrheos pivotal trial. J Am Coll Cardiol. 2011;58(7):765-73. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.008.
7. Bakris G.L., Nadim M.K., Haller H. et al. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. J Am Soc Hypertens. 2012;6(2):152-8. doi: 10.1016/j.jash.2012.01.003.
8. Hoppe U.C., Brandt M.C., Wachter R. et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. J Am Soc Hypertens. 2012;6:270-6. doi: 10.1016/j.jash.2012.04.004.
9. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension. 2011;57:911-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
10. Simplicity HTN-Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. Lancet. 2010;376:1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
11. Gulat R., Raphael C.E., Negoita M. et al. The rise, fall, and possible resurrection of renal denervation. Nat Rev Cardiol. 2016;13(4):238-44. doi: 10.1038/nrcardio.2016.1.
12. Olbinskaya L.I., Hapaev B.A. Chronotherapy aspects of application of different forms of nifedipine in hypertensive patients. Kardiologiia. 2000;6:59-62. (In Russ.) [Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Хронотерапевтические аспекты применения различных форм нифедипина у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2000;6:59-62].
13. Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. Blood Press Monit. 2010;15:173-80. doi: 10.1097/MBP.0b013e32833c7308.
14. White W.B. Circadian variation of blood pressure and the assessment of antihypertensive therapy. Blood Press Monit. 1999;4(1):3-6.
15. Hansen T.W. et al. Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension. 2011;57(1):3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900.
16. Olbinskaya L.I., Martynov A.I., Hapaev B.A. Blood pressure monitoring in cardiology. Moscow: ID «Russkij vrach»; 1998. (In Russ.) [Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: ИД «Русский врач»; 1998].
17. Gorbunov V.M., Oganov R.G., Deev A.D. Comparative relevance of different methods of ambulatory blood pressure analysis in antihypertensive treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2003;2(1):17-26. (In Russ.) [Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2003;2(1):17-26].
18. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J.et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens. 2002;20:2183-9.

19. Hoshide S., Kario K., Hoshide Y.et al. Associations between non-dipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. Am J Hypertens. 2003;16:434-8. doi: 10.1016/S0895-7061(03)00567-3
20. Dolan E., Stanton A., Thijs L. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension. 2005;46:156-61. doi: 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a
21. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M. et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension. 2006;47:846-53. doi: 10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb
22. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G.et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension. 1994;24:793-801.
23. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R.et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. JAMA. 1999;282:539-46.
24. Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K. et al. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. Stroke. 1998;29:570-6.
25. Schillaci G., Battista F., Settimi L.et al. Antihypertensive Drug Treatment and Circadian Blood Pressure Rhythm: A Review of the Role of Chronotherapy in Hypertension. Current Pharmaceutical Design. 2015;21:756-72. doi: 10.2174/1381612820666141024130013
26. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J.et al. Different classifications of nocturnal blood pressure dipping affect the prevalence of dippers and non-dippers and the relation with target-organ damage. J Hypertens. 2008;26:691-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4225f.
27. Van Ittersum F.J., Ijzerman R.G., Stehouwer CD.A., Donker A.J.M. Analysis of twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring: what time period to assess blood pressures during waking and sleeping? J Hypertens. 1995;13:1053-8.
28. Kario K. Clinician's Manual on Early Morning Risk Management in Hypertension. London , UK: Current Medicine Group Ltd. 2005.
29. Kario K. Morning Surge in Blood Pressure and Cardiovascular Risk. Evidence and Perspectives. Hypertension. 2010;56:765 -73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
30. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring Ambulatory blood. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Journal of Hypertension. 2013;31:1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
31. Hoshide S., Kario K., de la Sierra A. et al. 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. Hypertension. 2015;66(4):750-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05958.
32. Hermida R. C., Diana E.A., Smolensky M.H. et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. Hypertens Res. 2016;39(5):277-92. doi: 10.1038/hr.2015.142.
33. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A., Fern3ndez J.R. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces of new-onset type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetologia. 2015;59(2):395-405. doi: 10.1007/s00125-015-3749-7.
34. Hermida R.C. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC. Chronobiol Int. 2007;24(4):749-75. doi: 10.1080/07420520701535837.
35. Hermida R.C, Smolensky M.H., Ayala D.E., Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendation for diagnosis of adult hypertension assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Chronobiol Int. 2013;30(3):355-410. doi: 10.3109/07420528.2013.750490.
36. Joint recommendations of the International Society of Chronobiology (ISC), the American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapy (AAMSS), the Spanish Society for Applied Chronobiology, Chronotherapy and Vascular Risk (SECAC), the Spanish Society of Atherosclerosis (SEA) and the Romanian Society for Internal Medicine (RSIM). Nizhny Novgorod: Dekom; 2015. (In Russ.) [Совместные рекомендации Международного общества Хронобиологии (ISC), Американской ассоциации медицинской хронобиологии и хронотерапии (AAMCC), Испанского общества прикладной хронобиологии, хронотерапии и сосудистого риска (SECAC), испанского общества атеросклероза(SEA) и Румынского общества по внутренним болезням (RSIM). Нижний Новгород: Деком; 2015].
37. Stranges P., Drew A.M., Rafferty P.et al. Treatment of Hypertension With Chronotherapy. Is It Time? Annals of Pharmacotherapy. 2014;1(12):1-12. doi: 10.1177/1060028014563535.
38. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint. JAMA. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
39. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
40. Go A.S., Bauman M., King S.M. et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. Hypertension. 2014;63:878-85. doi: 10.1161/HYP.0000000000000003.
41. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eht151.
42. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Hypertens. 2014;32:3-15. doi: 10.1097/HJH.0000000000000065.
43. Lindsay .P, Connor Gorber S., Joffres M. et al. Recommendations on screening for high blood pressure in Canadian adults. Can Fam Physician. 2013;59:927-33.
44. Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2:337-414. doi: 10.1038/kisup.2012.46
45. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014. Diabetes Care. 2014;37(1):14-80. doi: 10.2337/dc14-S014.
46. Standards of Medical Care in Diabetes -2015. Diabetes Care. 2015;38(1):1-87. doi: 10.2337/dc15-S003.
47. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education. Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension. 2008;51:1403-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.
48. Carter B.L., Chrischilles E.A., Rosenthal G. et al. Efficacy and safety of nighttime dosing of antihypertensive: review of the literature and design of a pragmatic clinical trial. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014;16:115-21. doi: 10.1111/jch.12238.
49. Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. J Hypertens. 2000;18:1725-9.
50. Rorie D.A., Rogers A., Mackenzie I.S. et al. Methods of a large prospective, randomized, open-label, blinded end-point study comparing morning versus evening dosing in hypertensive patients: the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study. BMJ Open. 2016;6(2):1-10. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010313.
51. Belolipetskaya V.G., Guranda D.F., Fedorova E.Yu. et al. Chronopharmacology of verapamil in Stage I-II arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8:13-8. (In Russ.) [Белолипецкая В.Г., Гуранда Д.Ф., Федорова Е.Ю. и др. Хронофармакокинетика верапамила у больных АГ I-II степени. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2009;8:13-8].
52. Gorbunov V.M., Fedorova E.J., Deev A.D.et al. Effect of morning and evening ramipril prescription on ambulatory blood pressure patterns in patients with hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2009;1:28-32. (In Russ.) [Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Деев А.Д. и др. Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных с артериальной гипертонией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;1:28-32]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-1-28-32
53. Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit. 1996; 1:347-54.
54. Poulter N., Anjum A., Cross M. et al. Comparison of the impact of morning or night delivery of antihypertensive agent on 24 hour ABPM levels: a randomized cross-over trial (HARMONY). J Hypertens. 2016;34(1):547. doi: 10.1111/jth.13213.

About the Authors:
Vladimir M. Gorbunov *– MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine*
Elena Y. Fedorova *– MD, PhD, Researcher, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine*
Elena V. Platonova *– MD, PhD, Researcher, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine*

Сведения об авторах:
Горбунов Владимир Михайлович *– д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ*
Федорова Елена Юрьевна *– к.м.н., н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ*
Платонова Елена Вячеславовна *– к.м.н., н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ*