

На правах рукописи

Вардикян Ася Гарегиновна

Фармакотерапевтическая эффективность лечения больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью

3.1.20. Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Оренбург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Кильдебекова Раушания Насгутдиновна, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Шапошник Игорь Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск).

Губарева Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Самара).

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024г. в 1_:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.049.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (460014 г. Оренбург, проспект Парковый, 7) и на сайте (<http://www.orgma.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2024г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Бугрова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска, приводящим к сердечно-сосудистым осложнениям и увеличивающим общую смертность. По данным ВОЗ, до 8 млн. случаев преждевременной смерти связаны с АГ, ожидаемое увеличение числа больных АГ к 2025г. достигнет 1,5 миллиарда [Чазова И.Е., Чихладзе Н.М. и др., 2022; Лопатин Ю.М., Шапошник И.И., 2023; Hengel F.E., 2022; Sommer C. et al., 2022].

Аномальные погодные условия являются предиктором неблагоприятных последствий для здоровья и жизни человека [Коллягина Н.М., Бережнева Т.А. и др., 2020; Лобанов А.А., Андронов С.В. и др., 2021, Хаснулин В.И., 2023]. Ежегодно до 150 тысяч преждевременных смертей связаны с совокупной причиной изменчивости погодных условий, что приводит к экономическому ущербу [Остроумова О.Д., 2020].

Многие исследователи отмечали негативное влияние метеорологических факторов на здоровье человека, проявляющихся в ухудшении самочувствия, снижении качества жизни, что способствовало росту заболеваемости и летальности от болезни системы кровообращения [Рахманин Ю.А., Бобровницкий И.П., 2020; Geest De V., Mishra M., 2021; Ghorani Al H., 2022; Иванова Е.Г., Фомин И.В., 2023]. Патологическая метеочувствительность (МЧ) отмечается у 75% лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 36,4% приходится на АГ [Лобанов А.А., Андронов С.В. и др., 2021].

В настоящее время недостаточно внимания уделяется воздействию метеорологических факторов при лечении АГ в амбулаторных условиях. Поиск эффективных средств и методов коррекции, способных улучшить компенсаторно-адаптивные возможности организма в ответ на воздействие неблагоприятных метеорологических факторов у больных АГ нуждается в уточнении.

Фармакоэкономические аспекты лечения АГ в настоящее время определяют проблему подбора медикаментозных препаратов.

Вопросы влияния метеорологических факторов на сердечно-сосудистые заболевания противоречивы и проведенное исследование имеет значение в медико-социальном аспекте, а представленные выводы могут иметь научное и практическое значение.

Степень разработанности темы исследования

Учитывая значительное число научных публикаций по профилактике и лечению АГ поиск новых методов терапии для лиц АГ с МЧ остается актуальным. Вопросы влияния метеорологических факторов на клиническое течение АГ изучались российскими и зарубежными учеными, исследования проводились в разных регионах РФ, были предложены лекарственные препараты, влияющие на адаптивно-компенсаторные возможности организма, математические модели, демонстрирующие комплексную закономерность влияния метеорологических факторов на состояние организма. Несмотря на активное изучение данной проблемы, многие вопросы профилактики и лечения больных АГ с МЧ остаются открытыми.

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения артериальной гипертензии с метеочувствительностью стадии II, степень неконтролируемая, риск 3 (высокий) и оценить эффективность применения фабомотизола дигидрохлорида в комплексном лечении.

Задачи исследования

1. Установить особенности клинического течения исследуемых АГ стадии II, степень неконтролируемая и оценить функциональные резервы вегетативного обеспечения.
2. Выявить взаимосвязь метеорологических факторов и частоты вызовов неотложной медицинской помощи у больных АГ с МЧ по данным г. Уфа.
3. Изучить динамику изменений сердечно-сосудистой системы и психоэмоционального состояния больных АГ с МЧ стадии II, степень неконтролируемая, риск 3 на фоне фармакотерапии.
4. Оценить фармакоэкономическую эффективность дополнительного

применения фабомотизола дигидрохлорида у больных АГ с МЧ стадии II, степень неконтролируемая, риск 3.

Научная новизна

Впервые в условиях умеренно-континентального климата г. Уфа показано влияние метеорологических факторов: температуры воздуха, атмосферного давления и магнитных бурь на частоту АГ с метеочувствительностью стадии II, степень неконтролируемая, риск 3.

Установлено, что у больных АГ с метеочувствительностью трудоспособного возраста, проживающих в условиях умеренно-континентального климата, преобладали лица с «non-dippers», отмечалась активация симпатической нервной системы, клинически выраженная тревога и снижение адаптивно-компенсаторных возможностей организма.

Впервые у больных АГ с метеочувствительностью доказана эффективность и безопасность препарата фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут, применяемого за 3 суток до изменения метеорологических факторов в комплексной терапии для оптимизации адаптационно-компенсаторных механизмов.

Впервые показана фармакоэкономическая эффективность комплексного лечения больных АГ с метеочувствительностью при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут для снижения метеопатических реакций.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование, проведенное у больных АГ стадии II, степень неконтролируемая, риск 3, показало негативную роль воздействия метеорологических условий как фактора, ухудшающего течение заболевания и снижающего адаптивно-компенсаторные механизмы с активацией симпатического отдела ВНС. Оценка погодных факторов г. Уфа: температуры воздуха, атмосферного давления и магнитных бурь показала высокую корреляцию с частотой АГ и научно обосновала эффективность фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут у лиц АГ с МЧ в комплексном лечении.

Результаты исследования указывают на нормализацию ВСР, восстановление психологического здоровья, адаптивно-компенсаторных возможностей организма и рост числа лиц с «dippers».

Выбор фабомотизола дигидрохлорида в лечении больных АГ с МЧ обусловлен отсутствием привыкания, синдрома «отмены», сонливости, что позволяет применять его на амбулаторном этапе.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основана на анализе результатов научной литературы по лечению АГ с МЧ, оценке уровня разработанности и актуальности данной проблемы. Нами предложено комплексное лечение больных АГ с МЧ при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут за 3 дня до изменения метеорологических факторов: атмосферного давления, температуры воздуха и геомагнитных бурь. Объектом исследования были больные АГ с МЧ стадии II, степень неконтролируемая, риск 3, трудоспособного возраста. Исследование проводили с соблюдением Хельсинской декларации согласно действующему законодательству.

Положения, выносимые на защиту

1. Изменения вариабельности АД у больных АГ с метеочувствительностью стадии II, степень неконтролируемая, риск 3 являются независимым фактором риска развития заболевания и снижают адаптивно-приспособительные возможности организма.

2. Дополнительное применение фабомотизола дигидрохлорида 50мг/сут за 3 дня до изменения метеорологических факторов в комплексном лечении больных АГ с метеочувствительностью улучшают суточный профиль АД, вариабельность сердечного ритма и увеличивают адаптивно-приспособительные возможности организма.

3. Результаты лечения больных АГ с метеочувствительностью при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут показали достижение целевого уровня АД, восстановление вариабельности

сердечного ритма, улучшение адаптивно-приспособительных возможностей организма и психоэмоционального состояния.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Полученные данные соответствуют направлению исследования, в частности пункту 5.14 паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты научных исследований были представлены на 77 Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Волгоград, 2019); на 81 Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы клинической и теоретической медицины» (Донецк, 2019); Международном молодежном форуме «Неделя науки-2020» (Ставрополь, 2020) и I Конгрессе клинических фармакологов Казахстана (Нур-Султан, 2021).

Апробация диссертационной работы была представлена на заседании проблемной комиссии «Кардиология» и кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ от 21.12.2022г. (протокол №2).

Личный вклад автора

На всех этапах проведенного научного исследования соискатель принимал непосредственное участие в разработке дизайна, постановке цели и задач, положений выносимых на защиту, выводов, практических рекомендаций, написании статей и патента на изобретение.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе: 4 научные статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки РФ по шифру специальности 3.1.20. Кардиология; 4 тезиса в сборниках материалов международных и всероссийских научно-практических конференций и один патент на изобретение РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация напечатана в объеме 106 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, и списка литературы. Библиографический список состоит из 201 источника: 125 авторов – отечественные и 76 – зарубежные. В работе имеется 20 таблиц и 15 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным ГБУЗ РБ поликлиника № 46 г. Уфа, за период 2019-2021гг., было зарегистрировано 4516(36,8%) вызовов по поводу АГ среди лиц трудоспособного возраста. Для исследования были отобраны 198 больных АГ стадии II, степень неконтролируемая, риск 3, из них 102 – лица с метеочувствительностью и 96 – без метеочувствительности, средний возраст составил $49,6 \pm 2,4$ лет.

Диагноз АГ верифицировали согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по АГ (2020).

Критерии включения в исследование: больные АГ с МЧ стадии II, степень неконтролируемая, риск 3, трудоспособный возраст.

Критерии исключения: нетрудоспособный возраст, АГ I и III стадии, лица с тяжелыми нарушениями функций паренхиматозных органов, сахарным диабетом, депрессией, беременностью и период лактации, повышенной чувствительностью к фабомотизолу дигидрохлорида.

На I этапе исследования был проведен ретроспективный анализ частоты вызовов неотложной медицинской помощи больными АГ в зависимости от метеорологических факторов: температуры окружающей среды, атмосферного давления и геомагнитных бурь.

На II этапе исследования были отобраны больные АГ стадии II, степень неконтролируемая, риск 3 и сформированы группы исследуемых,

сопоставимые по полу и возрасту: I группа – основная: больные АГ с МЧ (n=102) и II группа – сравнения: больные АГ без МЧ (n=96); для сопоставления результатов исследования была сформирована III группа – здоровые лица (n=30). Проведено комплексное углубленное клиническое обследование и сравнительный анализ с оценкой внутрисердечной гемодинамики, вегетативного и психоэмоционального состояния.

На III этапе исследования, для оценки эффективности фабомотизола дигидрохлорида, I группа была разделена на две подгруппы: IA подгруппа – больные АГ с МЧ (n=51) получали гипотензивную терапию согласно рекомендациям РКО по АГ (2020) и дополнительно фабомотизол дигидрохлорид («Афобазол») 50 мг/сут за 3 дня до изменения метеорологических факторов, а IB подгруппа (n=51) – гипотензивную терапию и фабомотизол дигидрохлорида в дозе 30мг/сут. Была проведена оценка фармакотерапевтической эффективности фабомотизола дигидрохлорида в комплексном лечении. Обследование проводили в начале и после 12 месяцев исследования.

Метеочувствительность определяли по метеопатическому индексу (МИ) В. de Rudder; психоэмоциональное состояние – по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS); внутрисердечную гемодинамику – по данным эхокардиографии на аппарате Toshiba (Япония, 2016); варианты ремоделирования ЛЖ – по классификации Ganau A. (1992); Суточное мониторирование АД (СМАД) определяли с помощью аппарата BPlab (Германия, 2014); вариабельность сердечного ритма (BCP) изучали на аппарате «Валента» (Россия, 2016).

Для анализа клинико-фармакоэкономической эффективности фабомотизола дигидрохлорида применяли методику «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis) по формуле $CER=C/EF$, где CER – коэффициент эффективности затрат, C–стоимость препарата и Ef– эффективность терапии.

Стоимость одного обращения за медицинской помощью в амбулаторных условиях, оказываемой по специальности «кардиология», по состоянию на

01.01.2021г. составляла – 1021,01 руб.; вызов неотложной медицинской помощи – 1275,56 руб., по данным программы государственной гарантий 2021г. Республики Башкортостан.

Фабомотизол дигидрохлорид («Афобазол», ООО «Фармстандарт», Россия) – селективный небензодиазепиновый анксиолитик, который сочетает анксиолитическое и стимулирующее действия.

Информацию о необходимости приема препарата фабомотизола дигидрохлорида больные АГ с метеочувствительностью получали от лечащего врача, которые находились в общем чате группы WhatsApp.

Статистические методы исследования

Для статистической обработки данных исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведенный анализ частоты вызовов неотложной медицинской помощи по поводу АГ за период 2019-2021гг. выявил 4516 (36,8%) от всех вызовов, оценка частоты вызовов в зависимости от времени года показала самый высокий уровень обращаемости в зимний период – 1477 (32,7 %), весенний – 1197 (26,5%), летний – 871 (19,3%) и осенний – 971 (21,5%).

Исходные данные вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время у больных АГ I и II группы значительно превышали данные контрольной группы, вариабельность дневного САД (вар. САДд) в I группе был выше на 36,9% ($p=0,001$) в сравнении с контролем и на 23,02% ($p=0,003$) в сравнении со II группой; вар. ДАДд – на 24,7% ($p=0,003$) и на 12,6% ($p=0,051$) соответственно; вар. САДн – на 38,6% ($p=0,009$) и на 28,1% ($p=0,018$) соответственно; вар. ДАДн – на 24,3% ($p=0,021$) и на 7,6% ($p=0,062$) соответственно.

Полученные данные демонстрируют отклонение вариабельности АД в обеих группах в сравнении с контрольной группой, но более выраженные изменения наблюдались у больных АГ с метеочувствительностью. В настоящее

время высокую вариабельность АД рассматривают как один из факторов риска поражения органов-мишеней.

Индекс времени дневного САД (ИВ САДд) в I группе был выше на 47,6% ($p=0,001$), а во II группе – на 32,6% ($p=0,002$) в сравнении с контролем; ИВ ДАДд – на 44,1% ($p=0,001$) и на 24,6% ($p=0,033$) соответственно; ИВ САДн в I группе выше на 53,8% ($p=0,001$), а во II группе – на 45,5% ($p=0,002$) соответственно; ИВ ДАДн – на 49,2% ($p=0,001$) и на 40,8% ($p=0,002$) соответственно, что указывает на увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений.

На фоне лечения уровень САДс в IA подгруппе снизился на 20,6% ($p=0,012$), в IB подгруппе – на 11,7% ($p=0,022$); ДАДс – на 16,3% ($p=0,019$) и на 11,5% ($p=0,022$) соответственно; уровень САДд снизился на 22,2% ($p=0,009$) и на 16,2% ($p=0,041$); ДАДд – на 16,8% ($p=0,016$) и на 12,7% ($p=0,026$) соответственно; уровень САДн снизился на 19,7% ($p=0,032$) и на 11,2% ($p=0,041$); ДАДн – на 25,9% ($p=0,031$) и на 19,05% ($p=0,034$) соответственно, в сравнении с исходными данными, и более выраженный позитивный эффект наблюдался у исследуемых IA подгруппы.

Отмечалась положительная динамика и по данным вариабельности (вар.) САДд, которая уменьшилась на 39,3% ($p=0,007$) и на 23,5% ($p=0,027$); вар. ДАДд – на 30,6% ($p=0,013$) и на 24,5% ($p=0,029$) соответственно; вар. САДн снизился на 30,2% ($p=0,017$) и на 23,7% ($p=0,033$); вар. ДАДн – на 31,3% ($p=0,010$) и на 24,01% ($p=0,036$) соответственно, в сравнении с исходными данными. Оценка ИВ САДд показала снижение в IA подгруппе на 52,8% ($p=0,001$), в IB подгруппе на 41,2% ($p=0,002$); ИВ ДАДд – на 53,8% ($p=0,001$) и на 38,6% ($p=0,005$) соответственно. ИВ САДн снизился на 59,06% ($p=0,001$) и на 47,8% ($p=0,003$), ИВ ДАДн – на 54,5% ($p=0,001$) и на 43,7% ($p=0,004$) соответственно, данные представлены в таблице 1.

Как видно из результатов проведенного лечения у больных АГ с МЧ было более значимое снижение вар. САД и ДАД, что свидетельствовало о снижении риска поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений.

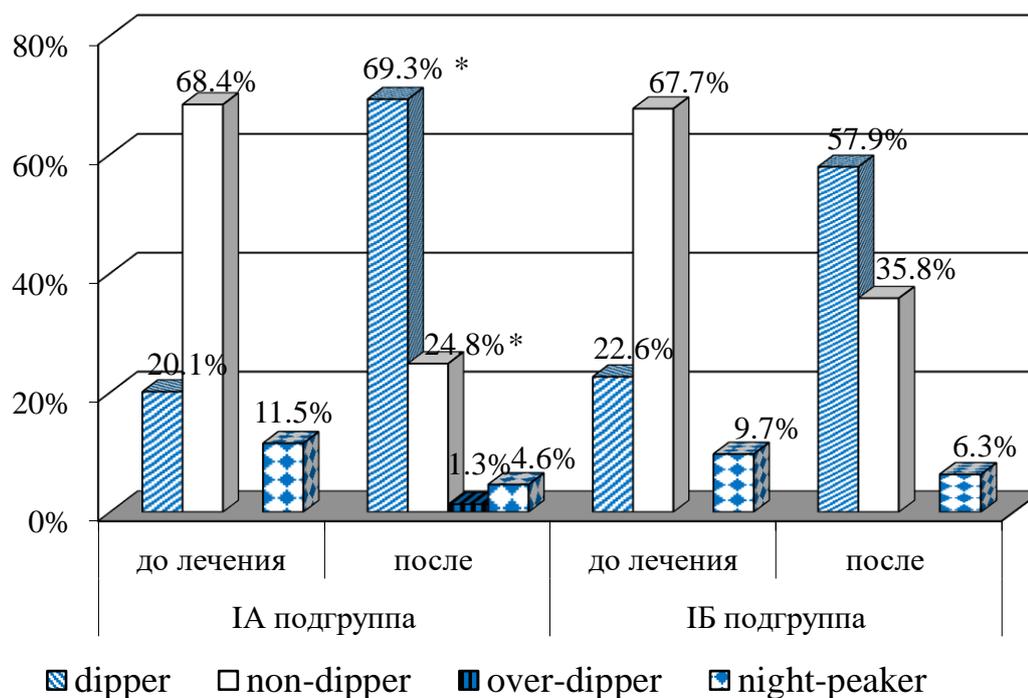
Таблица 1 – Динамика суточного мониторинга АД у больных АГ с МЧ

Показатели СМАД	I группа больные АГ с метеочувствительностью (n=102)			
	IA подгруппа (n=51)		IB подгруппа (n=51)	
	до лечения	после	до лечения	после
САДс, мм рт.ст.	153,2±7,5	121,7±6,3*#	153,4±7,5	135,1±6,6*
ДАДс, мм рт.ст.	93,9±4,6	78,6±3,9*#	93,7±4,6	82,9±4,1*
САДд, мм рт.ст.	160,8±7,9	125,1±6,1*#	161,6±7,9	145,4±7,2*
ДАДд, мм рт.ст.	97,2±4,8	80,9±4,1*	98,2±4,8	85,7±4,2*
Вар. САДд, мм рт.ст.	20,7±1,1	12,6±1,2*	21,1±0,9	16,1±0,8*
Вар. ДАДд, мм рт.ст.	16,1±0,8	11,2±0,5*	16,2±0,83	12,1±0,6*
ИВ САДд, %	67,6±3,3	31,9±1,6*#	68,5±3,4	40,3±1,9*
ИВ ДАДд, %	66,9±3,3	30,9±1,5*#	67,7±3,3	41,6±2,1*
САДн, мм рт.ст.	147,1±7,2	118,1±5,8*#	148,1±7,3	131,5±6,4*
ДАДн, мм рт.ст.	98,6±4,8	72,7±3,6*#	99,2±4,9	80,3±3,9*
Вар. САДн, мм рт.ст.	19,8±1,1	13,82±0,68*	19,7±1,1	15,02±0,74*
Вар.ДАДн, мм рт.ст.	14,8±0,7	10,17±0,49*	14,6±0,7	11,1±0,5*
ИВ САДн, %	70,6±3,5	28,9±1,4*#	69,6±3,6	36,3±1,8*
ИВ ДАДн, %	74,2±3,6	33,8±1,7*#	73,4±3,4	41,3±2,1*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем; # – $p < 0,05$ в сравнении с IB подгруппой

Оценка исходных данных суточного профиля САД показала, что в I группе исследуемых число лиц с «dippers» было меньше на 69,9% ($p=0,001$) и во II группе – на 62% ($p=0,001$) в сравнении с контролем; лиц с «non-dippers» больше на 62,9% ($p=0,001$) и на 57,3% ($p=0,004$) соответственно; лиц с «over-dippers» в I группе не выявлено, а во II группе был у 1,6% ($p=0,097$) и «night-reakers» – только в I группе у 10,6% ($p=0,027$). У больных АГ с МЧ после проведенного лечения с дополнительны применением фабомотизола дигидрохлорида наблюдалась позитивная динамика: в IA подгруппе число лиц

«dippers» увеличилось на 49,2% ($p=0,002$) в IB подгруппе – на 25,3% ($p=0,016$); с «non-dippers» снизилось на 23,6% ($p=0,006$) и на 26,6% ($p=0,01$) соответственно; с «night-peakers» уменьшилось на 6,9% ($p=0,033$) и на 3,4% ($p=0,053$) соответственно, в сравнении с исходными данными и «over-dippers» отмечалось в IA подгруппе у 1,3% ($p=0,212$) (рисунок 1).



Примечание: * – при $p < 0,01$ в сравнении с исходными данными

Рисунок 1 – Динамика суточного профиля АД у больных АГ с МЧ

У больных АГ с МЧ была выявлена позитивная динамика среднесуточных, среднедневных, средненочных САД и ДАД, а также ИВ утреннего подъема САД, наиболее выраженные изменения наблюдались при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида 50 мг/сут.

При оценке исходных данных внутрисердечной гемодинамики у лиц АГ с МЧ в I группе отмечалось увеличение КДР ЛЖ на 9,2% ($p=0,032$) в сравнении с контролем и на 5,7% ($p=0,059$) в сравнении со II группой; КСР ЛЖ – на 16,5% ($p=0,016$) и на 11,5% ($p=0,066$) соответственно; Уровень КСО ЛЖ – на 9,1% ($p=0,031$) и на 4,9% ($p=0,046$) соответственно; уровень КДО ЛЖ – на 10,1% ($p=0,029$) и на 5,9% ($p=0,041$) соответственно. Как видно из представленных

данных, размеры ЛЖ свидетельствовали об объёмной перегрузке левых отделов сердца, которые превалировали у больных АГ с МЧ.

На фоне лечения у больных АГ с МЧ уровень КСО ЛЖ в IA подгруппе снизился на 8,1% ($p=0,039$), в IB подгруппе на 4,5% ($p=0,056$); КДО ЛЖ – на 6,9% ($p=0,047$) и на 4,5% ($p=0,056$) соответственно; ФВ ЛЖ – на 7,6% ($p=0,041$) и на 3,5% ($p=0,115$) соответственно в сравнении с исходным уровнем, что указывало на тенденция уменьшения объёмных перегрузок ЛЖ.

Оценка данных ремоделирования показала, что в I группе нормальная геометрия ЛЖ было у 40 (41,7%) и во II группе – у 50 (48,4%); концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 27 (26,7%) и у 24 (24,4%) соответственно, концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 24 (23,9%) и у 19 (20,3%) соответственно.

У больных АГ с метеочувствительностью на фоне проведенного лечения в IA подгруппе отмечалось увеличение числа лиц с нормальной геометрией ЛЖ на 5,9% ($p=0,041$) и в IB подгруппе на 3,3% ($p=0,116$); с концентрической гипертрофией уменьшилось на 3,9% ($p=0,112$) и на 1,1% ($p=0,177$) соответственно (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ с МЧ

Варианты ремоделирования ЛЖ	IA подгруппа (n=51)		IB подгруппа (n=51)	
	до	после	до	после
Нормальная геометрия	21 (41,2%)	24* (47,1%)	21 (41,8%)	23 (45,1%)
Концентрическое ремоделирование	12 (23,6%)	11# (21,6%)	12 (24,1%)	11 (21,6%)
Концентрическая гипертрофия	14 (27,4%)	12# (23,5%)	14 (26,6%)	13 (25,5%)
Эксцентрическая гипертрофия	4 (7,8%)	4 (7,8%)	4 (7,5%)	4 (7,8%)

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с исходом; # – $p<0,05$ – с IB подгруппой

Оценка исходного состояния вегетативной регуляции больных АГ с МЧ

показала превалирование симпатического отдела ВНС: в I группе АМо была выше на 28,1% ($p=0,031$) и во II группе – на 18,9% ($p=0,039$); ВР – на 45,5% ($p=0,002$) и на 22,7% ($p=0,008$) соответственно в сравнении с контролем, что указывало на снижение компенсаторно-адаптационных возможностей организма.

У исследуемых IA подгруппы на фоне лечения наблюдалась увеличение ВР на 58,3% ($p=0,001$), в IB подгруппе – на 27,3% ($p=0,011$); уровень АМо снизился на 21,9% ($p=0,028$) и на 9,9% ($p=0,046$) соответственно; ИН – на 41,5% ($p=0,008$) и на 21,6% ($p=0,027$) соответственно (таблица 3). Полученные данные указывают на оптимизацию динамики вегетативного обеспечения, которая более выражена в IA подгруппе и подтверждается увеличением SDNN на 46,6% ($p=0,004$), что в 2,5 раза выше по сравнению с IB подгруппой.

Таблица 3 – Динамика variability сердечного ритма у больных АГ с МЧ

Показатели	IA подгруппа (n=51)		IB подгруппа (n=51)	
	до лечения	после	до лечения	после
Мо, мс	652,14±31,97	731,23±35,84*#	650,09±33,87	667,11±32,71*
Амо, %	29,2	35,6*	31,01	34,11
ВР, с	0,12±0,01	0,19±0,03*	0,11±0,01	0,14±0,01
ИН, у.е.	114,1±5,6	66,8±3,3*#	112,9±5,5	88,5±4,3*
PNN50	220,5	242,1*#	218,8	229,6*
SDNN	81,9±4,1	120,1±5,9*#	83,6±4,1	98,7±4,8*
RMSSD, мс	21,3±1,1	29,1±1,4*	19,4±0,1	24,2±1,2

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с исходным уровнем; # – $p<0,05$ в сравнении с IB подгруппой

У больных АГ с МЧ на фоне дополнительного применения фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут наблюдалось более выраженное снижение влияния симпатического отдела ВНС и восстановление вегетативного баланса в сравнении с IB подгруппой.

Оценка показателя активности регуляторных систем (ПАРС) у больных

АГ с МЧ исходно в I группе составила $5,1 \pm 0,3$ баллов, во II группе – $4,2 \pm 0,2$ балла, что в 3,3 и 1,4 раза выше контрольной группы. На фоне проведенного лечения в IA подгруппе ПАРС снизился до $1,7 \pm 0,1$ балла ($p=0,018$), в IB подгруппе – до $2,7 \pm 0,1$ балла, что указывало на состояние умеренного функционального напряжения. По результатам лечения больных АГ с МЧ отмечалась положительная динамика ВСР: в IA подгруппе ИН снизился на 41,5% ($p=0,008$), в IB подгруппе – на 21,6% ($p=0,022$) в сравнении с исходными данными, что указывало на восстановление вегетативной регуляции и редукции ПАРС, которая была более выражена в IA подгруппе.

Изучение исходного психоэмоционального состояния больных АГ с МЧ по уровню тревоги показало, что число лиц с «отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги» в I группе было меньше на 66,6% ($p=0,001$), во II группе – на 51,8% ($p=0,003$); «субклинически выраженная тревога» больше на 42,7% ($p=0,005$) и на 36,9% ($p=0,006$); «клинически выраженная тревога» больше на 23,9% ($p=0,008$) и на 14,9% ($p=0,013$) соответственно, в сравнении с контролем, что указывало на высокий уровень тревоги. Оценка «клинически выраженной тревоги» у больных АГ с МЧ выявила высокую зависимость от метеопатического индекса $r=0,5118$ ($p=0,003$) (рисунок 2).

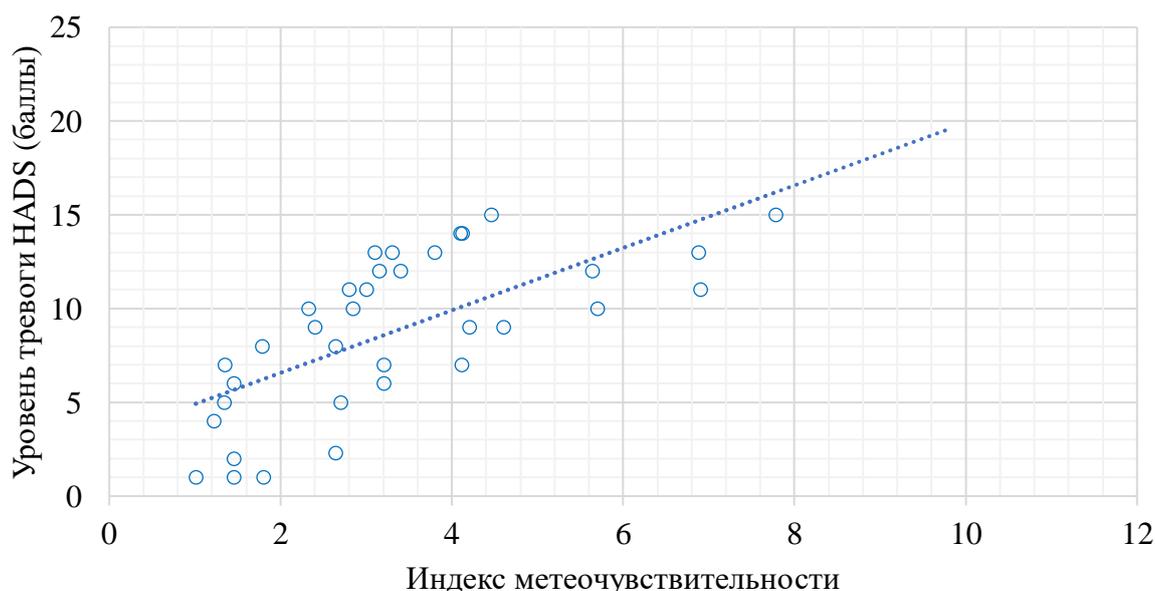


Рисунок 2 – Корреляция метеопатического индекса и уровня тревоги

На фоне лечения исследуемых АГ с МЧ динамика психоэмоционального состояния показала увеличение числа лиц с «отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги» в IA подгруппе на 54,9% ($p=0,001$), в IB подгруппе – на 31,4% ($p=0,003$) и уменьшение с «субклинически выраженной тревогой» – на 33,3% ($p=0,003$) и на 19,6% ($p=0,036$) соответственно; а также отмечалось снижение числа лиц с «клинически выраженной тревогой» на 21,6% ($p=0,032$) и на 11,4% ($p=0,04$), в сравнении с исходным уровнем, что указывало на более выраженный эффект фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут при комплексной терапии.

С позиции доказательной медицины при оценке эффективности лечения необходимо проводить расчет относительного риска (RR) и снижение относительного риска (RRR). Критерием эффективности было достижение целевого уровня АД.

При расчёте относительного риска с 95% доверительным интервалом в IA подгруппе составил 1,321, а в IB подгруппе – 0,321, что подтверждает шанс достижения целевого уровня АД. Более выраженный положительный эффект отмечался в IA подгруппе при дозе фабомотизола дигидрохлорида 50 мг/сут и повышал шанс достижения целевого уровня АД на 32% в сравнении с IB подгруппой (таблица 4).

Фармакоэкономический анализ эффективности дополнительного применения фабомотизола дигидрохлорида у больных АГ с МЧ выявил снижение числа амбулаторных визитов в IA подгруппе на 63,6% ($p=0,001$) и составила $42882,42 \pm 2210,45$ руб., в IB подгруппе – на 42,6% ($p=0,003$) – $29609,29 \pm 1526,25$ руб. соответственно, в сравнении с исходными данными; уменьшилось число вызовов неотложной медицинской помощи на 58,3% ($p=0,001$) и составила $8928,92 \pm 460,25$ руб., и на 40% ($p=0,003$) – $7653,36 \pm 394,51$ руб. соответственно. Целевые уровни САД были достигнуты в IA подгруппе у 44 (86,3%) и у 28 (54,9%) исследуемых, что указывало на выраженную положительную динамику у больных АГ с МЧ при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут.

Таблица 4 – Оценка влияния фабоматизола на достижение целевого уровня АД у больных АГ с МЧ

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.725
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)	0.549
Относительный риск (RR)	1.321
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.153
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.978
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1.785
Снижение относительного риска (RRR)	0.321
Разность рисков (RD)	0.176
Чувствительность (Se)	0.569
Специфичность (Sp)	0.622

Результаты расчета затрат (CER) показали: чем ниже коэффициент CER, тем меньше затраты на единицу эффективности, что свидетельствует об экономически выгодной схеме терапии (таблица 5).

Таблица 5 – Показатель затрат-эффективности у больных АГ с МЧ

Критерий	IA подгруппа (n = 51)	IB подгруппа (n = 51)
Суммарные затраты, руб.	3853 289,7 руб.	3651630,6 руб.
Количество пациентов с достигнутым целевым уровнем САД, %	37 (72,7%)	23 (54,9%)
CER, руб.	5137 719,6±26,4	6651421,86±40,9

Проведенное исследование подтверждает актуальность и важность применения фармакоэкономических аспектов в деятельности практикующего врача. В нашем исследовании, несмотря на дополнительные расходы применения фабоматизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут для больных АГ с метеочувствительностью, отражены позитивные результаты лечения. Одним из

важных показателей эффективности фармакотерапии являлось достижение целевого уровня АД, в IA подгруппе отмечалось у 86,3%, восстановление вегетативного баланса, коррекция психоэмоционального статуса и активация функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Полученные нами результаты оправдывают дополнительные расходы и подтверждают эффективность подхода к лечению больных АГ с МЧ. Снижение частоты визитов к врачу и частоты вызовов неотложной медицинской помощи значимо отражаются на расходы здравоохранения.

Таким образом, результаты исследования больных АГ с МЧ указывали на изменения суточного профиля АД, данных внутрисердечной гемодинамики и вариабельности ритма сердца. Дополнительное применение фабомотизола дигидрохлорида 50мг/сут в комплексной терапии лиц АГ с МЧ способствовало уменьшению вариабельности АД и достижению целевого уровня АД у 86,3% лиц, восстановлению вегетативной регуляции сердечного ритма, нормализации уровня тревоги и повышению метеопротективного эффекта.

В проведенном нами исследовании не наблюдалось взаимодействия фабомотизола дигидрохлорида с гипотензивными препаратами, не отмечалось побочных действий и синдрома «отмены», а также доза препарата 50мг/сут показала более выраженную фармакоэкономическую эффективность.

ВЫВОДЫ

1. У больных АГ с метеочувствительностью выявлено преобладание симпатикотонии ($p=0,001$); «клинически выраженной тревоги» ($p=0,031$) и снижение показателя активности регуляторных систем ($p=0,018$) в сравнении с лицами АГ без метеочувствительности.

2. У исследуемых АГ с метеочувствительностью выявлена высокая частота вызовов неотложной медицинской помощи в зимний период (32,7%) и определена корреляция частоты вызова неотложной медицинской помощи с метеорологическими факторами г. Уфа: атмосферным давлением $r=0,476$, $p=0,005$, снижением температуры воздуха $r=-0,543$, $p=0,002$ и магнитными бурями $r=0,651$, $p=0,001$.

3. Фармакологическая коррекция метеопатических реакций у больных АГ с метеочувствительностью при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида 50мг/сут показала увеличение числа лиц с «dippers» на 49,2%, $p=0,002$, снижение с «non-dippers» – на 23,6%, $p=0,011$.

4. На фоне лечения больных АГ с метеочувствительностью выявлена прямая корреляция метеопатического индекса и уровня «клинически выраженной тревоги» $r=0,5118$, $p=0,003$ и целевой уровень АД был достигнут у 86,3% исследуемых.

5. Применение фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут у больных АГ с метеочувствительностью в комплексном лечении показало снижение фармакоэкономических затрат, частоты визитов к врачу на 63,6% ($p=0,001$), частоты вызовов медицинской помощи на 58,3% ($p=0,001$) и повышение шансов достижения целевого уровня АД на 32% ($p=0,001$) в сравнении с лицами, принимавшими фабомотизол дигидрохлорид в дозе 30мг/сут.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении медицинских осмотров необходимо выявлять больных АГ с патологической метеочувствительностью по метеопатическому индексу Rudder для подбора индивидуальной эффективной гипотензивной терапии.

2. У больных АГ с метеочувствительностью рекомендуется применение фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут за 3 дня до изменения метеорологических факторов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вардикян, А.Г. Керосологические аспекты у больных артериальной гипертензией / А.Г. Вардикян // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 77 Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Волгоград, 2019. – С.42.

2. Вардикян, А.Г. Влияние метеорологических факторов на частоту обострений артериальной гипертензии в г. Уфа / А.Г. Вардикян // Актуальные проблемы

теоретической и клинической медицины: Материалы 81 международного медицинского конгресса молодых ученых. Донецк, 2019. – С.434.

3. Эффективность комплексного лечения больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью / Р.Н. Кильдебекова, А.Г. Вардикян, Г.М. Биккинина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. –URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30023>.

4. Нервно-психическое состояние больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью / Р.Н. Кильдебекова, Г.М. Биккинина, А.Г. Вардикян // Вестник ВолгГМУ. – 2021.– Т. 2, № 78. – С. 165-168.

5. Вардикян, А.Г. Применение Афобазола у больных АГ с метеочувствительностью / А.Г. Вардикян // Неделя науки–2020г.: Материалы международного молодежного форума. Ставрополь, 2020. – С.91.

6. Клинико-фармакоэкономическая эффективность фабомотизола в лечении артериальной гипертензии с метеочувствительностью / Р.Н. Кильдебекова, А.Г. Вардикян, Г.М. Биккинина // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44, № 3. – С. 296-304.

7. Кильдебекова, Р.Н. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения фабомотизола в кардиологической практике / Р.Н. Кильдебекова, А.Г. Вардикян, Г.М. Биккинина // Сборник материалов I Конгресса клинических фармакологов Казахстана. Нур-Султан, 2021. – С.5-6.

8. Кильдебекова, Р.Н. Оценка эффективности фабомотизола у больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью по показателям активности регуляторных систем / Р.Н. Кильдебекова, А.Г. Вардикян, Г.М. Биккинина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2022. – № 10. – С.195-199.

9. Патент.RU 2769686 С1 Российская Федерация, МПК А61К31/4184 А61Р9/12. Средство для коррекции метео- и магнитоочувствительности у пациентов с артериальной гипертензией / Р.Н. Кильдебекова, А.Г. Вардикян, Г.М. Биккинина; заявители и патентообладатели Кильдебекова Раушания Насгутдиновна (RU), Вардикян Ася Гарегинована (RU), Биккинина Гузель

Минираисовна (RU) – № 2021119091/049040192; заявл. 2021.06.29; опубл. 2022.04.05.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ВНС – вегетативная нервная система

ВР – вариационный размах

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИВ – индекс вариабельности

ИН – индекс напряжения

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

МЧ – метеочувствительность

ПАРС – показатель активности регуляторных систем

ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФР – фракция выброса