

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Вардикян Ася Гарегиновна

**Фармакотерапевтическая эффективность лечения больных артериальной  
гипертензией с метеочувствительностью**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Кильдебекова Раушания Насгутдиновна

Уфа – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Современные аспекты влияния метеорологических факторов на клиническое течение артериальной гипертензии.....	12
1.2 Современные подходы в лечении артериальной гипертензии с метеочувствительностью.....	18
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	23
2.1 Дизайн и объект исследования.....	23
2.2 Клиническая характеристика исследуемых.....	24
2.3 Клинико-функциональные методы исследования .....	26
2.4 Статистическая обработка данных.....	30
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	32
3.1 Оценка погодных факторов г. Уфа и частоты вызовов неотложной медицинской помощи у больных артериальной гипертензией.....	32
3.2 Динамика суточного мониторирования артериального давления у исследуемых лиц с метеочувствительностью .....	37
3.3 Изменение внутрисердечной гемодинамики больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью.....	43
3.4 Данные вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью.....	48
3.5 Анализ активности регуляторных систем и психоэмоционального статуса у больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью.....	53
3.6 Фармакоэкономическая эффективность фабомотизола дигидрохлорида в комплексной терапии больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью.....	60
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	83

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 организм, 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].

Наиболее перспективным направлением безопасной терапии является индивидуальный подход к лечению АГ, и одно из них – хронотерапия, позволяющая действовать с учетом потребностей организма пациента и периодичности физиологических процессов и циклов [Rana R., Sunil Menon S., 2020; Costello H.M., Gumz M.L., 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, нуждаются в дальнейшем уточнении.

Оптимизация расходования экономических средств – это одна из ведущих задач здравоохранения, и по затратам на лечение АГ до 40% является причиной амбулаторных визитов [Концева А.В., 2019].

Фармакоэкономические аспекты лечения АГ в настоящее время определяют проблему подбора медикаментозных препаратов. Рациональный выбор терапии с учётом индивидуальной реакции на метеочувствительность при лечении АГ на амбулаторном этапе является актуальным.

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 больных АГ с метеочувствительностью остается актуальным. Вопросы влияния метеорологических факторов на клиническое течение АГ изучались российскими и зарубежными учеными, исследования проводились в различных регионах РФ, были предложены лекарственные препараты, влияющие на адаптивно-приспособительные 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 метеочувствительностью 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 метеочувствительностью по данным г. Уфа.

3. Изучить динамику изменений сердечно-сосудистой системы и психоэмоционального состояния больных АГ с метеочувствительностью стадии II, степень неконтролируемая, риск 3 на фоне фармакотерапии.

4. Оценить фармакоэкономическую эффективность дополнительного применения фабомотизола дигидрохлорида у больных АГ с метеочувствительностью стадии II, степень неконтролируемая, риск 3.

## **Научная новизна**

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

Установлено, что у больных АГ с метеочувствительностью трудоспособного возраста, проживающих в условиях умеренно-континентального климата,

превалировали лица с «non-dippers», отмечалась активация симпатической нервной системы, клинически выраженная тревога и снижение адаптивно-приспособительных возможностей организма.

Впервые у больных АГ с метеочувствительностью доказана эффективность и безопасность препарата фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/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 работы**

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-приспособительные механизмы с активацией симпатического отдела ВНС. Оценка погодных факторов по г. Уфа: температуры воздуха, атмосферного давления, магнитных бурь – показала высокую корреляцию с частотой АГ и научно обосновала эффективность фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут у лиц АГ с метеочувствительностью в комплексном лечении. Результаты исследования показали: нормализацию ВСР, восстановление психологического здоровья, адаптивно-приспособительных возможностей организма и рост числа лиц с «dippers» у больных АГ с метеочувствительностью.

Выбор фабомотизола дигидрохлорида обусловлен отсутствием привыкания, синдрома «отмены», сонливости и противопоказаний к вождению автомобиля, что позволяет применять его при лечении больных АГ с метеочувствительностью на амбулаторном этапе.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа основана на анализе результатов научной литературы по лечению АГ с метеочувствительностью, оценке уровня разработанности и актуальности данной проблемы. Нами предложено комплексное лечение больных АГ с метеочувствительностью при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут за 3 дня до изменения метеорологических факторов: атмосферного давления, температуры воздуха и геомагнитных бурь. На основе установленной цели и задач разработали дизайн исследования, провели когортный анализ, определили лабораторные, инструментальные методы исследования и анкетирования, анализировали полученные результаты и дали статистическую оценку научной работе. Объектом исследования были больные АГ стадии II, степень неконтролируемая, риск 3, трудоспособного возраста. Методология диссертации придерживалась принципов доказательной медицины. Исследование проводили с соблюдением Хельсинской декларации и согласно требованиям действующему законодательству.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Изменения variability 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, variability 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 variability 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**

Научные положения, выводы, практические рекомендации исследования сформированы на основании проведенного анализа достаточного клинического материала. При проведении диссертационной работы использовались современные методы обработки и анализа данных, позволяющие выполнить поставленные цели и задачи.

Диссертационное исследование одобрено на заседании этического комитета при ФГОБУ ВО БГМУ МЗ России от 11 декабря 2019г. (протокол № 10). Тема диссертации утверждена на ученом совете ФГОБУ ВО БГМУ МЗ России от 26 декабря 2019г. (протокол №5).

Результаты диссертационной работы внедрены в практику и широко применяются в ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфа, ГБУЗ РБ Поликлиника № 46 г. Уфа.

Результаты научных исследований были представлены на 77-й 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, кардиологии и функциональной диагностики ИДПО БГМУ, госпитальной терапией № 1 и 2, факультетской терапии 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. Автор самостоятельно сформировал группы исследуемых, участвовал в проведении лабораторных и инструментальных методов исследований, анкетирования, дал аналитическую оценку результатов.

### **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; один патент на изобретение

### **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные аспекты влияния метеорологических факторов на клиническое течение артериальной гипертензии

В настоящее время вопросам изучения метеочувствительности и метеотропных реакций посвящены многочисленные работы и создана специальная отрасль – медицинская климатология [39, 50, 63]. Несмотря на многочисленные публикации по данной проблеме, изучение физиологических механизмов развития метеопатических реакций нуждается в уточнении.

В регуляции уровня АД участвуют экзо – и эндогенные факторы. Суточный ритм АД зависит от гипоталамо-адrenalовой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, ренин-альдостероновой систем и ряда вазоактивных пептидов [48, 77, 153]. Комбинация взаимодействий множества эндо- и экзогенных факторов организма приводит к изменению показателей АД. Сезонные биоритмы организма человека являются основной частью адаптационно-приспособительных процессов, что наиболее ярко выражено в контрастных климатических поясах [96, 99, 108, 114]. Среди многих метеорологических факторов наиболее доказанным является механизм воздействия температуры окружающей среды на организм человека. Установлено, что при изменении температуры окружающей среды происходит активация тепловых рецепторов кожных покровов, откуда импульсы поступают в гипоталамус, в результате происходит вазодилатация сосудов кожи и потоотделение [25]. Активация кровотока кожи усиливает теплоотдачу в окружающую среду и увеличивает потоотделения, насыщая железы жидкостью и кислородом [94]. Потоотделение – это эффективный приспособительный процесс, который возникает вследствие воздействия повышенных температур окружающей среды, усиливая теплоотдачу за счет активной потери влаги с поверхности кожи (до 3 кг/ч). Потеря воды и электролитов (до 30 г хлористого натрия в сутки) усиливает транспортировку жидкости в кровяное русло с целью компенсации

потери жидкости на потоотделение. Дилатация сосудов кожи увеличивает объем циркулирующей крови, при этом АД несколько снижается, что может привести к тахикардии и снижению кровотока во внутренних органах и тканях. Снижение адаптационных механизмов кардиоваскулярной системы и подавление механизмов компенсации, направленных на сохранение объема плазмы крови и электролитного баланса, индуцирует уменьшение объема циркулирующей крови и снижение АД соответственно [24, 60, 94]. Влияние метеорологических факторов на сердечно-сосудистую систему усиливается при адаптации организма к повышению температуры воздуха, изменению атмосферного давления. В подобных состояниях, миокард может не справиться с потребностями при наличии функциональных нарушений. Жаркие погодные условия неблагоприятно влияют на больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых снижены адаптационные резервы [84, 97, 129]. Смирнов М.Д. с соав. (2018) выявили взаимосвязь высокой температуры воздуха в летний период с риском развития окислительного стресса у 65% лиц с патологией сердечно-сосудистой системы. Вследствие этого наблюдается избыток продуктов перекисного окисления липидов в крови [24, 63, 97, 98]. У исследуемых АГ отмечается увеличение частоты гипертонических кризов в сравнении с больными АГ при высокой активности антиоксидантной системы [98]. Организм человека реагирует холодowymi терморепцепторами кожи, импульсы поступают в гипоталамус – центр терморегуляции, запускающий ряд реакций, приводящих к кожной вазоконстрикции и усилению теплопродукции [13, 111, 189]. Выработка норадреналина, тиреоидных гормонов вызывает сокращение мускулатуры (дрожь и терморегуляционный мышечный тонус), запуская каскад реакций, в том числе разобщение окисления, фосфорилирование и снижение эффективности клеточных насосов, что в совокупности усиливает теплопродукцию. Данный процесс сопровождается увеличением потребления энергии и кислорода [4, 94, 189]. Адаптация к холоду при длительном периоде увеличивает число и активность митохондрий с целью обеспечения возросшего потребления АТФ [94, 189]. К. Kasiphaw с соав. (2018) выявили, что механизм регуляции теплообмена у женщин активируются раньше, чем у мужчин, при

одинаковых температурных условиях [168]. Вышеописанное утверждение подтверждается в исследованиях Наумова Д.Е. с соав. (2011) на мышах, где была показана более высокая чувствительность холодовых рецепторов TRPM8 (транзиторный рецепторный потенциал катионного канала, 8-ой член подсемейства M) к низким температурам у самок, чем у самцов [65]. Преобладание скелетно-мышечной массы у мужчин обеспечивает более устойчивую адаптацию к снижению температуры окружающей среды, чем у женщин, за счет основного источника дополнительной выработки тепла. Данные выводы отражаются в исследованиях Салтыкова М.М., (2017); Медведева А.А. и Соколова Л.В. (2019) [13, 58].

Многие исследователи основную роль придают скелетным мышцам в теплопродукции при приспособлении к холоду. Во время адаптации организма к потенциальному снижению температуры тела происходит увеличение выработки кислорода в митохондриях, которые являются основным источником АФК [1, 94, 141]. Воздействие холода на организм стимулирует защитно-приспособительные механизмы посредством усиления окислительных процессов, увеличивая стабильность организма к агрессивным факторам неоднородной этиологии [1, 2, 35]. В данных ситуациях также происходит усиление кровоснабжения внутренних органов, что в свою очередь провоцирует гипоксию и перенасыщение активными формами кислорода, усугубляя состояние больных с патологией сердечно-сосудистой системы [53].

Недостаточная активация антиоксидантной системы способствует развитию окислительного стресса, что усиливает перекисное окисления липидов и способствует обострению заболеваний [1, 9].

Многими исследователями показано, что изменение температуры окружающей среды, как снижение, так и повышение на 8-9°C, у лиц с метеочувствительностью приводит к ослаблению физиологических адаптационных механизмов и способствует функциональным нарушениям сердечно-сосудистой системы [29]. В работах многих исследователей отмечено, что процесс адаптации к снижению температуры окружающей среды является

более сложным механизмом, чем адаптация к повышенной температуре [94, 131, 162].

Среди негативных метеорологических факторов колебание атмосферного давления вызывает интерес ученых. В работах Б.А. Ревича, Д.А. Шапошникова (2017) указано, что атмосферное давление – самостоятельный метеорологический фактор, способствующий обострению сердечно-сосудистых заболеваний [90]. Многие авторы выявили, что наиболее значимый эффект оказывают выраженные изменения атмосферного давления, а не его абсолютное значение [161, 184, 193]. Исследователи К. Beseoglu, D. Hanggi с соавт. (2008) отметили, что для весны характерна максимальная амплитуда между дневными и ночными показателями атмосферного давления [145].

Солнцев А.А. (2016) выявил взаимосвязь между давлением и изменением воздуха, а также другими климатическими показателями, в том числе и электрического поля Земли [101].

В научной литературе указывается на влияние атмосферного давления на сердечно-сосудистую систему. Изменения атмосферного давления часто взаимосвязаны с другими метеорологическими факторами, которые также могут значимо влиять на организм человека. Изучение влияния на сердечно-сосудистую систему атмосферного давления, как изолированного фактора, является сложной задачей, требующей большого статистического материала с учетом насыщения воздуха ионами, заряженности атмосферы, загрязнения воздуха с оценкой концентрации химических веществ [10, 149, 152].

Значительное влияние на больных с сердечно-сосудистой патологией оказывают магнитные бури. Исследователями показано, что метеопатические реакции развиваются за несколько дней до возникновения геомагнитных бурь [21, 33, 78, 164].

Данная проблема также отражена в научных трудах первой половины 20 века основоположника гелиобиологии Чижевского Л.Л. Автор указывал на влияние солнечной активности на биологические процессы организма, что было описано в монографии «Земное эхо солнечных бурь» [116, 117]. В настоящее время доказано,

что функциональные нарушения могут возникать под воздействием геомагнитных бурь на организм при изменении показателей электромагнитных колебаний в диапазоне 0,1-10 Гц [3]. Показатель индекса геомагнитной активности (Кр.) является основной в разработанной балльной шкале (G-индекс), с целью объективной оценки силы воздействия магнитных бурь [73].

Влияние солнечной энергии на сердечно-сосудистую систему в проведенных исследованиях показало неоднозначные результаты, которые требуют уточнения. Колебания космической погоды показали прямую корреляцию с частотой визитов за медицинской помощью из-за широкого спектра реакций на организм [23, 30, 40, 89, 90, 108]. В представленных исследованиях показана корреляция частоты вызовов скорой медицинской помощи по поводу сердечно-сосудистой патологии и активностью геомагнитных бурь, которая чаще отмечается зимой [30, 197]. Установлено увеличение числа обострений ССЗ при высоких и низких уровнях геомагнитной активности [39, 89]. Данные о воздействии космической погоды на организм человека противоречивы. Слабые низкочастотные магнитные бури обладают парадоксальной биологической активностью, и энергия выделяется меньше эквивалентных энергий биохимических реакций [14, 79, 101]. Рапопорт С.И. выявил снижение уровня мелатонина в момент геомагнитных колебаний и бурь у лиц с сердечно-сосудистой патологией и показал, что эффективная коррекция возможна при приеме мелатонина от 3 до 6 мг/сут [85, 86]. В ряде исследований прослеживаются взаимосвязь обострений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с увеличением в холодные время года и снижением в летний период, что связано с совокупными или единичными метеорологическими факторами [26, 27, 109, 110, 127, 146, 169, 197]. В холодный период года возможна активация липидного обмена, которая может провоцировать осложнения риска ССЗ. В результате холодовой вазоконстрикции происходит компенсаторное повышение АД, что увеличивает риск образования тромбов, вследствие этого миокард испытывает повышенную нагрузку и увеличивается потребность в кислороде, что является причиной сезонной цикличности развития сердечно-сосудистых осложнений [24, 63, 97]. По мнению многих авторов, высокая



амплитуда между дневными и ночными величинами температуры воздуха и атмосферного давления в зимний период, может увеличивать число обострений [147, 179, 180, 182]. В свою очередь, чрезмерные суточные колебания температуры ученые выделяют один из факторов риска обострений ССЗ [135, 139, 161, 178]. Осложнения ССЗ в холодный период года обусловлены значительным увеличением потребности миокарда в кислороде [148, 157, 198]. Исследователи отмечают, что лица, живущие в мягком климате, менее адаптированы к быстрым изменениям погодных условий и могут вызывать более выраженные сезонные обострения сердечно-сосудистых заболеваний [175, 193]. В свою очередь, лица, живущие в странах, где контраст между сезонными изменениями температуры окружающей среды менее выражен: Швеция, Норвегия, Исландия, Финляндия, Дания, а также восточная сторона Канады, вдоль берега Атлантического океана, меньше подвержены развитию осложнений ССЗ в зимний период [128, 133]. В исследовании Ревича Б.А. с соав. (2015) рассматривали взаимосвязь смерти от ССЗ и изменений холода в разных широтах и не выявили статистических различий в летальности. Это может свидетельствовать о незначительных поведенческих различиях северных и южных регионов [90]. По мнению этих исследований, в зимний период сельское население более подвержено риску смертности от ССЗ, чем жители города, и частота выше в 3 раза, что объясняется продолжительностью нахождения на свежем воздухе [143, 181]. В ряде исследований также отмечена корреляция между высокой смертностью и повышенной температурой окружающей среды у лиц старшей возрастной группы [22, 135]. В работе Ревича Б.А. с соавт. (2017) было показано, что в южной части РФ, где характерны перепады высокой температуры, риск развития ССЗ выше, чем при воздействии холода [90].

Представленные результаты научных исследований по оценке метеорологических воздействий на организм человека показали, что уже в период формирования плода наблюдается идентичные механизмы к изменениям окружающей среды, что способствует становлению определенных регуляторных механизмов. Постоянное колебание метеорологических факторов для здорового

организма может служить приспособительным механизмом, который поддерживает адаптивно-компенсаторные системы. Метеопатические реакции чаще отмечаются у лиц со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями организма [110, 169]. При оценке влияния метеорологических и гелиогеофизических факторов на частоту обострений АГ необходимо учитывать функциональные и адаптивно-приспособительные резервы, которые непосредственно связаны с индивидуальными особенностями организма.

## **1.2 Современные подходы в лечении артериальной гипертензии с метеочувствительностью**

Определение факторов риска, их роли в нарушении здоровья и воздействие данных факторов на организм человека – одна из задач современной клинической медицины [45, 150, 201]. В Древней Греции Гиппократ проводил регулярные наблюдения, изучал метеорологические факторы и первым отметил сезонное чередование обострений при различных заболеваниях [72, 154]. В его трудах, посвященных эпидемическим заболеваниям, впервые было показано влияние метеорологических факторов на человека. В 21 веке биоклиматологические исследования значительно расширились, и с каждым годом вопросы влияния метеорологических факторов на здоровье человека привлекают все большее внимание клиницистов. Различают реакции на погодные изменения, как метеочувствительность и метеопатическая реакция. Метеочувствительность – реагирование организма на изменение погодных, геофизических и космических условий; физиологическая реакция человека, которая проявляется различными симптомами в ответ на изменение климато-погодных факторов [31, 63, 115].

Метеопатические реакции – патологические проявления при резких или аномальных колебаниях погоды в привычном климате [19, 31]. Многие исследователи указывали на развитие метеочувствительности с выделением основных клинических синдромов при различных хронических неинфекционных заболеваниях [30, 31, 63, 99, 109]. Окружающая среда потенциально влияет на

здоровье человека, в исследованиях механизмов климатических факторов при различных заболеваниях была показана необходимость определения основных типов патологических реакций с последующей разработкой научно обоснованных программ лечения и профилактики [11, 61].

Доказано, что наиболее чувствительны к метеофакторам больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с АГ [12, 42]. Учитывая актуальность данной проблемы, и ранее проводились исследования, направленные на выявление факторов изучаемого процесса, поиск средств, способствующих повышению адаптации пациентов к погодным условиям и эффективности проводимой гипотензивной терапии.

Изучение влияния климатических изменений на человека является многофакторной задачей, что требует исследования минимум трех метеопараметров: атмосферного давления, температуры и влажности, соответствующих дням, когда организм человека наиболее чувствителен к изменениям геомагнитного поля.

В литературных источниках указано, что до 72% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями подвержены влиянию погодных условий [38, 164, 192]. Актуальность проблемы метеочувствительности у пациентов АГ и объясняет необходимость уточнения этиопатогенеза для данного региона. Влияние на развитие заболеваний, в зависимости от выраженности симптомов и изменений климатических факторов остается причиной поиска эффективных методов коррекции негативного влияния.

При оценке роли патологической метеочувствительности в развитии и прогрессировании АГ в исследовании Хаснулина В.И. и Севостьяновой Е. В. (2013) у жителей Севера РФ с АГ I–II стадии, с высокой степенью патологической метеочувствительности было выявлено, что наряду с клиническими проявлениями были изменения на ЭКГ. Также определялись изменения обменных процессов и липидно-углеводного баланса, что в совокупности свидетельствует о потенциальном нарушении сердечно-сосудистой системы [113]. Важно отметить, что большую роль при высокой чувствительности пациента к изменению

атмосферного давления имеют экстремальные гео-метеофизические условия, которые также являются значимым фактором риска АГ [30, 31, 63, 99, 109].

В работах ряда исследователей был показан анализ частоты обращений за скорой медицинской помощью больных с болезнями системы кровообращения и доказана взаимосвязь с метеорологическими и геомагнитными параметрами [78, 97, 99, 164].

Многие авторы показали, что успешное планирование и реализация мероприятий в системе здравоохранения на определенной территории зависит от обеспеченности населения медицинской помощью [75, 93, 106].

Метод описательной статистики, а также корреляционный анализ подтверждают влияние климатических факторов, а математическая модель показывает развитие осложнений заболеваний системы кровообращения в результате воздействий неблагоприятных метеорологических факторов. Индивидуальные превентивные программы развития метеозависимых заболеваний устанавливаются на основе доступных мероприятий восстановительной медицины (лечебно-оздоровительная физкультура, закаливание, дыхательная гимнастика, лечебно-профилактическое питание, минеральные источники, рефлексотерапия) [7, 125].

На протяжении последних лет активно проводятся исследования в области организационно-профилактической и лечебной работы с метеочувствительными больными, страдающими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Воздействие климатических факторов могут превышать границы нормы и оказывать патологическое влияние на функциональное состояние человека. При выборе методик, способных снизить метеочувствительность у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, следует учитывать, что действий, направленные на профилактику санитарно-гигиенического просвещения и здорового образа жизни, могут иметь определяющую роль в улучшении здоровья, снижении частоты обострений болезни и оптимизации первичной медико-санитарной помощи.

В настоящее время экспертами обсуждаются вопросы профилактических мероприятий по снижению метеочувствительности: сбалансированное питание,

полноценный сон, физическая активность, прием необходимого количества жидкости и сочетание с медикаментозной терапией при болезнях сердечно-сосудистой системы [18, 36, 107]. При определении индивидуальной стратегии ведения пациента и совершенствовании процесса первичной медико-санитарной помощи, оказываемой медицинскими организациями, следует учитывать важную роль геомагнитной, солнечной активности и метеорологических факторов, что по данным научных исследований при оценке влияния на организм, продолжают носить дискуссионный характер.

Авторами Колягиной Н.М., Бережновой Т.А., Клепиковым О.В. и Кулинцовой Я.В. (2020) было показано, что 62% пациентов с сердечно-сосудистой патологией, обратившихся за медицинской помощью отмечали негативное влияние метеорологических факторов на состояние здоровья и 38% – не имеющих хронические заболевания, также отмечали метеочувствительность. Представленные данные свидетельствуют, что работы в области профилактики и лечения ССЗ остаются актуальными и в настоящее время [40].

В исследовании Корсак В.О. и соавт. (2016) было показано увеличение гипертонических кризов до 51% при значительном снижении среднесуточной температуры воздуха, атмосферного давления и относительной влажности [62].

Результаты научных трудов указывают на необходимость комплексного подхода при лечении АГ с метеочувствительностью. С целью оптимизации эффективности комплексной терапии больных АГ с метеочувствительностью необходимо сохранение лечебного воздействия даже при достижении устойчивой коррекции АД для сокращения сердечно-сосудистых осложнений, а также для расширения арсенала лекарственных средств, профилактики и лечения метео- и магниточувствительности.

Учитывая, что АГ – заболевание, при котором часто формируются психовегетативные симптомы, для коррекции тревожных расстройств многие авторы отметили положительное влияние препаратов анксиолитического действия [37, 121]. Одним из представителей этой группы является – «Афобазол», который влияет на сигма-1-рецепторы, стабилизирует ГАМК/бензодиазепиновые

рецепторы и восстанавливает их чувствительность к эндогенным медиаторам торможения [54, 64, 118]. Оценка проведенных исследований показали, что препарат «Афобазол» 30мг/сут уменьшает выраженность тревоги у больных с АГ и паническими атаками, способствует улучшению качества жизни, самочувствия, настроения и активности [95].

В исследованиях предлагались различные схемы фармакологической коррекции метеопатических реакций у пациентов с АГ. В работах Заславской Р.М., Щербань Э.А., Логвиненко С.И. (2013), проведен сравнительный анализ эффективности препаратов «Мелаксена» (“Unipharm,Inc.”), «Мебикара» (производства ОАО “Татхимфармпрепараты”) и «Элтацина» (НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва). Было доказано, что «Мелаксен» и «Элтацин» обладают метеопротективным действием и улучшают гемодинамику [37]. Также показана взаимосвязь АД с климатическими параметрами у больных АГ на фоне комплексного лечения с мелатонином [59].

В исследованиях Кисляк О.А., Касатовой Т. Б., Постниковой С. Л. (2018) показано, что при ухудшении метеорологических условий у больных с цереброваскулярной болезнью в сочетании с АГ дополнительное применение «Гинкоум» снизило число дней, отражающих повышенную метеочувствительность на 25% с исходным 30-дневным этапом наблюдения на фоне базисной терапии [46].

Таким образом, климатические особенности имеют выраженное влияние на состояние здоровья больных АГ с метеочувствительностью и указывают на необходимость фармакологической коррекции метеопатических реакций. Разработка новых подходов к лечению больных АГ с метеочувствительностью с применением лекарственных средств для повышения компенсаторно-адаптационных возможностей и уменьшения метеопатических реакций, а также для снижения риска кардиоваскулярных осложнений остается актуальной.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн и объект исследования

Для изучения клинического течения АГ с метеочувствительностью и оценки эффективности фабомотизола дигидрохлорида в комплексном лечении было проведено проспективное открытое рандомизированное исследование. По данным ГБУЗ РБ поликлиника № 46 г. Уфа за период 2019-2021гг., было выявлено 4516 (36,8%) вызовов по поводу АГ среди лиц трудоспособного возраста.

Диагноз АГ верифицировали согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по артериальной гипертензии (РКО 2020) [91].

Методом случайных чисел было отобрано 348 больных АГ стадии II, степень неконтролируемая, риск 3, из них 102 – АГ с метеочувствительностью и 98 – без метеочувствительности, средний возраст составил  $49,6 \pm 2,4$  лет, и давность заболевания  $-7,1 \pm 0,3$  лет.

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

Критерии исключения из исследования: нетрудоспособный возраст, больные АГ I и III стадии; с ишемической болезнью сердца; сердечной недостаточностью; нарушением сердечного ритма и проводимости (мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, желудочковая экстрасистолия выше 1 класса по Лауну); цереброваскулярными и гематологическими заболеваниями; тяжелыми нарушениями функций паренхиматозных органов; сахарным диабетом первого и второго типов; депрессией; беременностью, период лактации; повышенной чувствительностью к фабомотизолу дигидрохлорида или компонентам препарата и отказ от участия в исследовании.

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

На II этапе исследования были отобраны больные АГ II стадии, степень неконтролируемая, риск 3 и сформированы группы сопоставимые по полу и возрасту: I группа – основная, больные АГ с метеочувствительностью (n=102) и II группа – сравнения, больные АГ без метеочувствительности (n=96). Для сопоставления результатов исследования была сформирована III группа – здоровые лица (n=30). В рамках исследования проводили углубленное обследование с оценкой внутрисердечной гемодинамики, вегетативного, психоэмоционального состояния и сравнительный анализ полученных данных.

На III этапе исследования, для оценки результатов проведенного лечения с дополнительным применением фабомотизола дигидрохлорида, первая группа была разделена на две подгруппы: IA подгруппа – больные АГ с метеочувствительностью (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 (колебания температуры воздуха, атмосферного давления, магнитных бурь) в течение трех дней, а IB подгруппа (n=51) принимала гипотензивную терапию согласно протоколу лечения и фабомотизол дигидрохлорид в дозе 30мг/сут. Была проведена оценка фармакоэкономической эффективности фабомотизол дигидрохлорида в комплексном лечении больных АГ с метеочувствительностью. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Обследование больных АГ проводилось в начале и через 12 месяцев исследования.

## **2.2 Клиническая характеристика исследуемых**

Нами проведено углубленное клиническое обследование 198 больных АГ стадии II, степени неконтролируемой, риск 3, женского и мужского пола, трудоспособного возраста ( $49,6 \pm 2,4$  лет) и давность заболевания  $7,1 \pm 0,3$  лет.



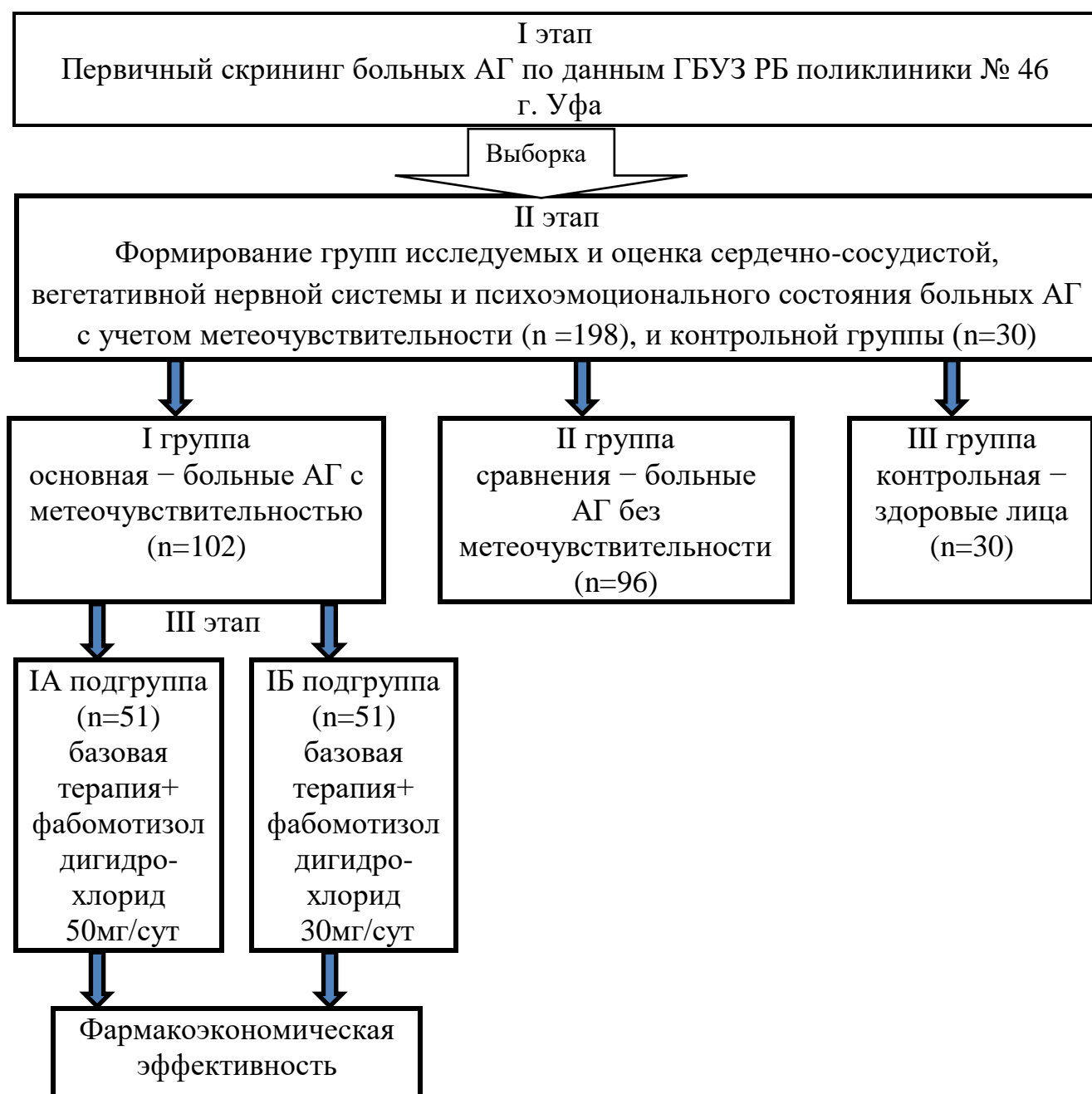


Рисунок 1 – Дизайн исследования больных АГ с метеочувствительностью

Уровень систолического АД (САД) у больных АГ с метеочувствительностью исходно составил  $153,2 \pm 7,9$  мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) –  $93,9 \pm 4,8$  мм рт. ст., у лиц АГ без метеочувствительности –  $151,4 \pm 7,8$  мм рт. ст. и  $92,6 \pm 4,7$  мм рт. ст. соответственно.

Данные анализа суточного мониторирования АД (СМАД) показали среднее значение САД (САДс) в І группе –  $153,2 \pm 7,9$  мм рт.ст., во ІІ группе –  $151,4 \pm 7,8$  мм рт.

ст., ДАДс –  $93,9 \pm 4,8$  мм рт. ст. и  $92,6 \pm 4,7$  мм рт. ст. соответственно.

По результатам variability сердечного ритма (ВСР) исходно были выявлены изменения, характеризующие доминирование симпатического отдела ВНС, более выраженные у лиц АГ с метеочувствительностью.

Показатель активности регуляторных систем (ПАРС) у больных АГ с метеочувствительностью составил  $5,1 \pm 0,3$  баллов, во II группе –  $4,2 \pm 0,2$  балла, что в 3,3 и 1,4 раза выше в сравнении с контрольной группой.

Оценка психоэмоционального статуса больных АГ показала, что число лиц с «субклинически выраженной тревогой» в I группе было 44 (42,7%) и во II группе – 35 (36,9%) «клинически выраженная тревога» – 24 (23,9%) и 14 (14,9%) соответственно.

На основе полученных данных был составлен портрет исследуемого АГ с метеочувствительностью: возраст составил  $49,6 \pm 2,4$  лет, уровень САД  $153,3 \pm 6,5$  мм рт.ст. и ДАД –  $93,8 \pm 4,8$  мм рт.ст., резервные возможности организма были снижены, отмечался дисбаланс variability сердечного ритма и психоэмоционального состояния и повышение уровня тревоги.

### 2.3 Клинико-функциональные методы исследования

Для исследования больных АГ с метеочувствительностью применяли клинические, функциональные, анкетные и статистические методы.

Исследуемым АГ проводили комплексное клиническое обследование с учетом метеочувствительности, измеряли АД по методу Короткова и выявляли факторы сердечно-сосудистого риска.

Метеочувствительность устанавливали по метеопатическому индексу (МИ) В. de Rudder:  $МИ = (n \cdot m) / (N \cdot M)$ , где  $n$  – количество дней, за который собран анамнез;  $m$  – число клинических симптомов;  $N$  – количество дней неблагоприятной погоды;  $M$  – число симптомов, связанных с изменением погоды; МИ выше единицы характеризуется, как повышенная или патологическая

метеочувствительность, МИ – 1,5 и выше – достоверно высокая метеочувствительность [57].

Приверженность к лечению оценивали по шкале комплаентности Мориски-Грин.

Электрокардиограмму проводили в 12 отведениях на аппарате Schiller (Швейцария, 2015).

Оценка внутрисердечной гемодинамики проводили по данным эхокардиографии на аппарате Toshiba (Япония, 2014) по следующим показателям:

- конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл);
- конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, см);
- конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл);
- конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, см);
- размер левого предсердия (ЛП, см);
- толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см);
- толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗС ЛЖ, см);
- относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ, см);
- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ);
- фракция выброса (ФВ, %);
- фракция укорочения (ФУ, %);
- ударный объем (УО).

Ремоделирование ЛЖ определяли по классификации Ganau A. (1992), в зависимости от уровня ИММЛЖ и ОТС выделяют четыре типа геометрической адаптации левого желудочка:

- 1) концентрическая гипертрофия ЛЖ (ОТС более 0,45 и увеличение значения ИММЛЖ)
- 2) эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ОТС менее 0,45 и увеличение значения ИММЛЖ);
- 3) концентрическое ремоделирование ЛЖ (ОТС более 0,45 и отсутствие ГЛЖ);
- 4) нормальная геометрия ЛЖ (верхняя граница нормальных показателей ИММЛЖ соответствует  $125 \text{ г/м}^2$  и увеличение ОТС – 0,45 и более.

Суточное мониторирование АД (СМАД) определяли на аппарате VPlab (Германия, 2014), период регистрации во время бодрствования (7.00 – 23.00 часов) каждые 15 минут и в ночное время (23.00 – 7.00 часов) каждые 30 минут и анализировали следующие показатели:

- средние показатели САД и ДАД за сутки, в дневное и ночное время;
- степень ночного снижения АД – отношение разницы средних дневных и ночных показателей АД к дневному среднему АД (СрАД), выраженное в процентах: показатель степени ночного снижения АД рассчитывали отдельно для САД и ДАД. Степень снижения ночного АД в норме составляет 10-20%. Выделяют четыре типа суточного профиля в зависимости от ночного снижения АД:

- 1) dipper (10-20%) – физиологическое снижение АД в ночное время;
- 2) non-dipper (0-10%) – недостаточное снижение АД в ночное время;
- 3) over-dipper (>20%) – чрезмерное снижение АД в ночное время;
- 4) night-peaker (<0%) – повышение АД в ночное время – величина утреннего подъёма САД и ДАД – разница между максимальным и минимальным значением АД в период с 4.00 по 10.00 часов утра.

Вариабельность сердечного ритма с определением активности регуляторных систем по Баевскому Р.М. изучали на аппарате «Валента» (Россия, 2002) на основании данных гистограмм, спектрального анализа и статистических показателей. Временные показатели анализировали по данным: мода (Mo), амплитуда моды (AMo), индекса напряжения (Ин), вариационного размаха (BP), суммарного эффекта регуляции кровообращения (SDNN), степени преобладания парасимпатического звена (PNN50) и активности парасимпатического звена (RMSSD).

Данные, полученные в процессе вариационной пульсометрии, используются для автоматического построения гистограмм, произведения спектрального анализа, а также нахождения графика автокорреляционной функции. В ходе исследования вычислялись показатели сердечного ритма и активности регуляторных систем (ПАРС Баевского Р.М.), которые выражаются цифровыми значениями от 1 до 10 и служат индикаторами эффективности анализа.

Оценку функциональных резервов, адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и интегрального показателя здоровья изучали на аппаратно-программном комплексе «Истоки здоровья», разработанном Центром медицинской профилактики «Валеомед», свидетельство Роспатента №2004610012 от 05.01.2004, Баландин Ю.П.

В ходе исследования был использован метод определения функционального резерва вегетативной нервной системы путем анализа соотношения уровня функционирования доминирующей системы (вегетативный гомеостаз) и показателя активности регуляторных систем (ПАРС).

Интегральный показатель здоровья (ИПЗ), который характеризует общее функциональное состояние и адаптационные резервы организма. ИПЗ измеряется в процентах от максимально возможного значения и градируется следующим образом: менее 25%—неудовлетворительное состояние, 25-49%—удовлетворительное, 50-74% —хорошее и 75-100% —отличное.

Психоэмоциональное состояние оценивали по шкале HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии), интерпретировали по критериям: 0-7 баллов — «норма», отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги; 8-10 баллов — «субклинически выраженная тревога»; 11 баллов и выше — «клинически выраженная тревога».

Анализ клинико-фармакоэкономической эффективности препарата фабомотизола дигидрохлорида, применяемого при лечении больных АГ с метеочувствительностью, оценивали по методике «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis). В качестве «эффекта» рассматривали процент достижения целевого уровня АД. В качестве «затрат» учитывали частоту визитов к врачу, частоту вызовов неотложной медицинской помощи, стоимость препаратов лизиноприла, индапамида и фабомотизол дигидрохлорида за год терапии. Для подсчета фармакоэкономической эффективности использовали формулу  $CER=C/EF$ , стоимость препаратов за год терапии в группах, получивших фабомотизол дигидрохлорид на эффективность терапии. CER — коэффициент

эффективности затрат,  $C$  – стоимость препаратов,  $EF$  – эффективность лечения. [102].

Сумма одного обращения за медицинской помощью в амбулаторных условиях, оказываемой по специальности «кардиология», по состоянию на 01.01.2021г. составляла – 1021,01руб., вызов неотложной медицинской помощи – 1275,56 руб., по данным программы государственных гарантий 2021г. Р. Башкортостан.

Фабомотизол дигидрохлорид («Афобазол», ООО «Фармстандарт», Россия) – селективный небензодиазепиновый анксиолитик, который сочетает в себе анксиолитическое (противотревожное) и стимулирующее (активирующее) действия. Фабомотизол дигидрохлорид способствует подавлению или предотвращению тревоги, раздражительности, напряженности, вегетативного и когнитивного нарушения. Препарат не вызывает мышечную слабость, сонливость и не угнетает концентрацию внимания и памяти. Длительное применение не сопровождается лекарственной толерантностью и не формируется синдром отмены [64, 104, 126]. Фабомотизол дигидрохлорид обладает нейропротективным действием, что является преимуществом препарата, и принимается при тревожных состояниях у больных АГ [32].

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

Данные о метеорологических и геомагнитных факторах получали из сервера сайта [www.meteorb.ru](http://www.meteorb.ru).

Участники данного исследования были лично информированы о его цели и своей роли в нем, на их участие получено согласие на основе Хельсинской декларации (2000).

## **2.4 Статистическая обработка данных**

Для проведения статистической обработки результатов исследования был

проведен специализированный программный продукт Statistica for Windows10.0., на русском языке, производства (StatSoft, США). Анализ выполнялся по методу Шапиро-Уилка с целью проверки корректности распределения во входных данных. При определении статистического уровня значимости и корреляции использовались непараметрические критерии. Анализ различий в связанных выборках (исходных и после лечения) был проведен с использованием критерия Вилкоксона, а в независимых выборках – по критерию Манна-Уитни. Все межгрупповые различия были признаны статистически значимыми при  $< 0,05$ , определяемой с помощью t-критерия Стьюдента.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Оценка погодных факторов г. Уфа и частоты вызовов неотложной медицинской помощи у больных артериальной гипертензией

Метеорологические факторы воздействуют на состояние здоровья больных АГ и способствуют снижению эффективности гипотензивной терапии, что в свою очередь может усугублять клиническое течение заболевания. Данные явления характерны для любого континента. Отрицательное влияние метеорологических факторов на больных ССЗ развивается в зависимости от особенностей региона проживания. Для выявления воздействий метеотропных факторов у лиц АГ, проживающих в условиях умеренно-континентального климата Башкирии, нами был проведен анализ влияния погодных факторов на частоту вызовов неотложной медицинской помощи с учетом температуры воздуха, атмосферного давления и магнитных бурь за 2019-2021гг. в г. Уфа.

Климат в г. Уфа умеренно-континентальный, среднемесячная температура воздуха в июле составляет 19,7°C, в январе – минус 15°C. Лето в Башкирии характеризуется среднесуточной температурой воздуха более 10°C и средним атмосферным давлением – 754 мм рт. ст.

Нами был проведен анализ данных регистрации вызовов неотложной медицинской помощи поликлиники №46 г. Уфа за период 2019-2021гг. и составило 4516 (36,8%) вызовов по поводу АГ у лиц трудоспособного возраста. Динамика частоты вызовов в связи с АГ в зависимости от времени года показала, что в зимний период был самый высокий – 1477 (32,7 %), в весенний – 1197 (26,5%), в осенний – 971 (21,5%) и в летний – 871 (19,3%) случай.

В рамках данного исследования была дана оценка влияния атмосферного давления на частоту вызовов неотложной медицинской помощи по поводу АГ. За период наблюдения наиболее выраженные колебания атмосферного давления преимущественно были выявлены в осенне-зимний периоды, данные представлены на рисунке 2.



атм. давление

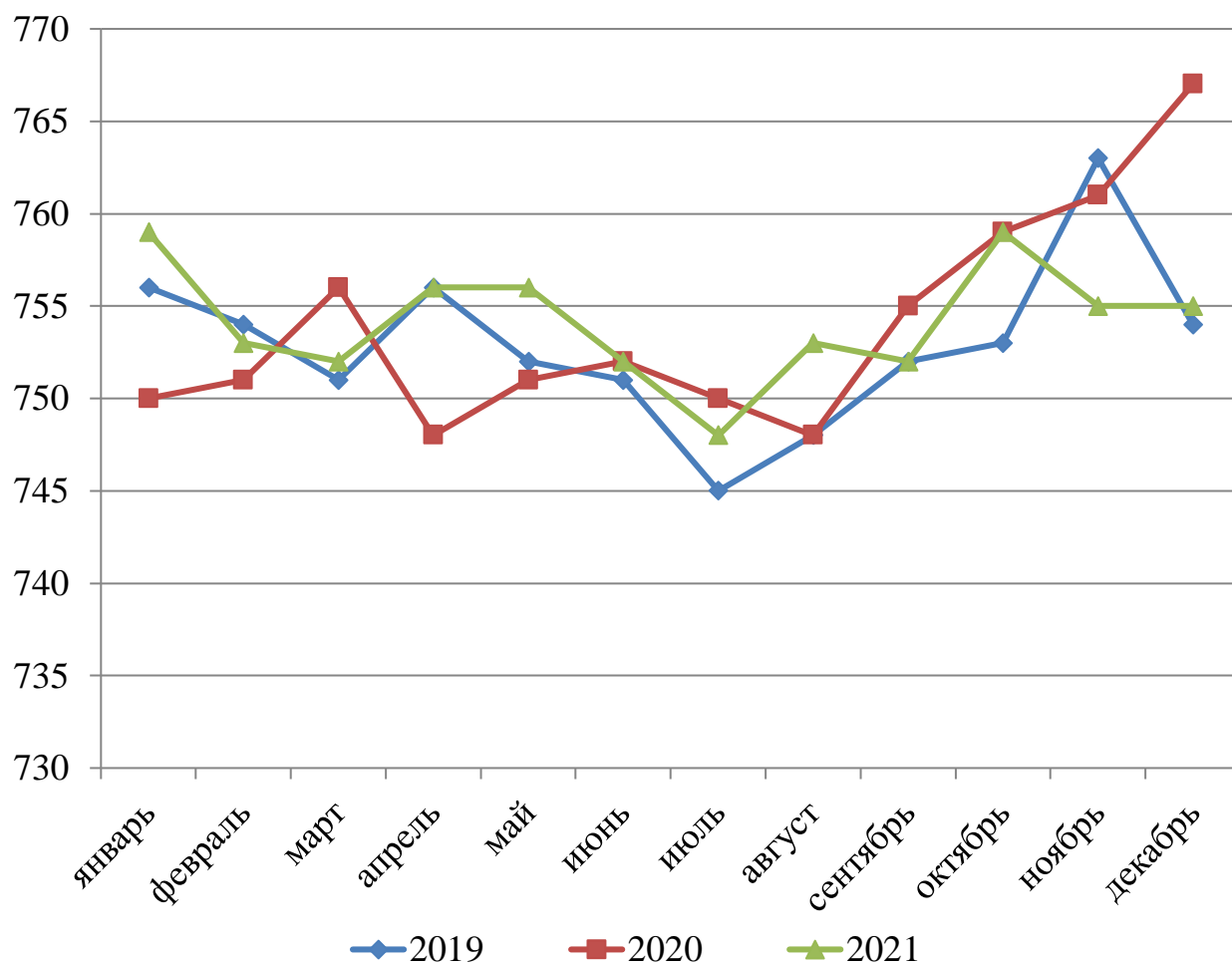


Рисунок 2 – Среднее атмосферное давление в период 2019-2021гг. в г.Уфа

Результаты наших исследований выявили взаимосвязь между атмосферным давлением и частотой вызовов неотложной медицинской помощи, коэффициент корреляции (КК) составил  $r=0,476$  при  $p=0,002$ , что указывает на увеличение риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при изменении атмосферного давления в географических условиях г. Уфа.

В данной работе мы оценили взаимосвязь температуры окружающей среды с частотой вызовов неотложной медицинской помощи. Анализ взаимосвязи за исследуемый период показал, что наиболее неблагоприятными месяцами в г.Уфа являются: декабрь, январь, февраль; а также весна-осень: март и ноябрь (рисунок 3).

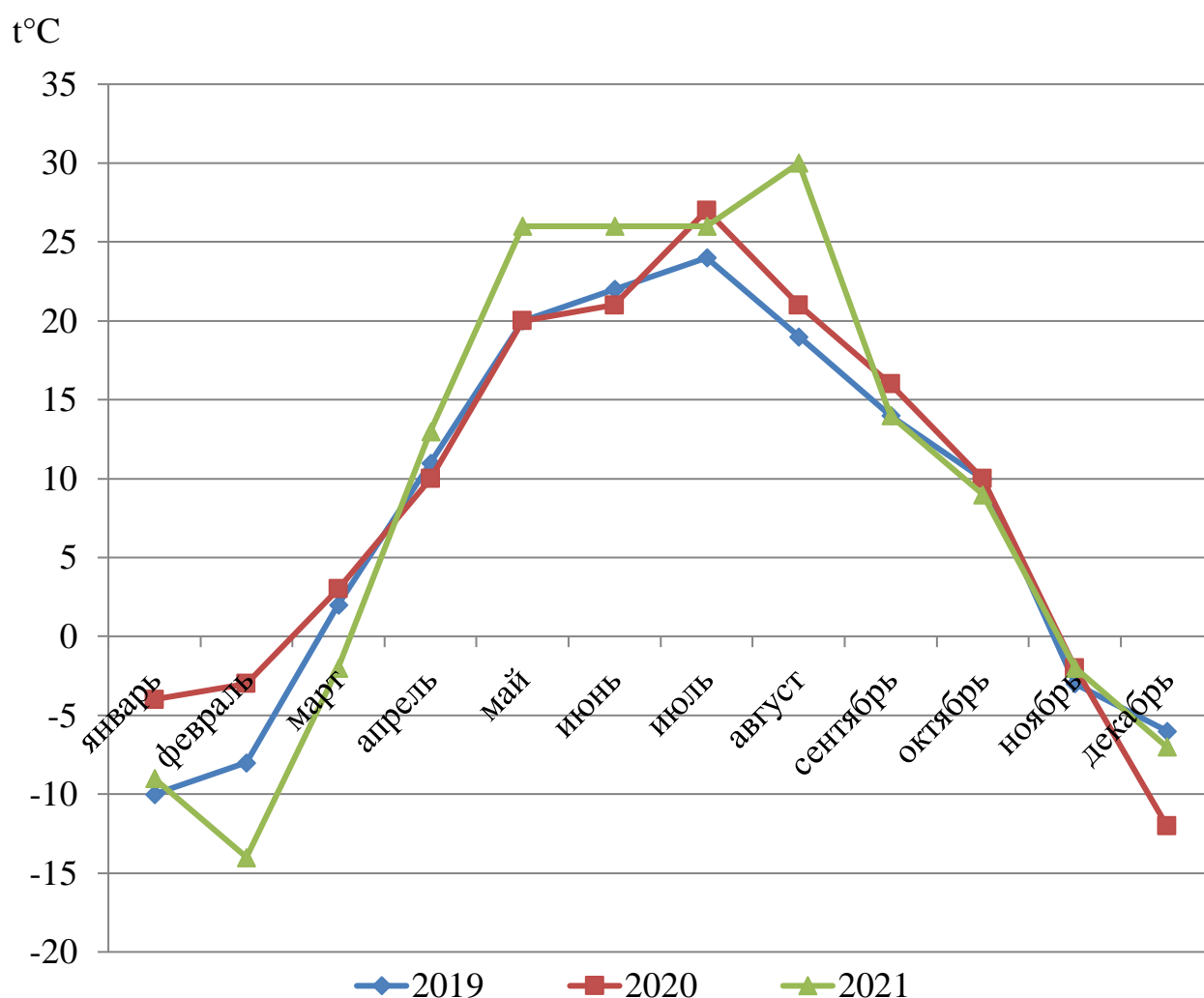


Рисунок 3 – Среднемесячные показатели  $t$  воздуха в г. Уфа за период 2019-2021 гг.

Выявлена умеренная обратная зависимость частоты вызовов неотложной медицинской помощи у больных АГ с метеочувствительностью от низкой температуры ( $r=-0,543$ ;  $p=0,002$ ); отмечено минимальное число вызовов летом в период повышения температуры воздуха. За период наблюдения повышение АД в зимний период было на 14,4% ( $p=0,002$ ) больше в сравнении с летним.

Анализ динамики частоты магнитных бурь за период исследования по г. Уфа у больных АГ с метеочувствительностью выявил высокую корреляцию ( $r=0,651$ ;  $p=0,001$ ) с числом вызовов неотложной медицинской помощи, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Метеорологические показатели в годовом цикле за 2019-2021гг.

Месяц	Количество вызовов	T, °C	P атм, мм рт.ст.	Индекс геомагнитной активности, Кр
Январь	453	-15,1±0,8	755	26,5±1,4
Февраль	523	-13,3±0,7	753	18,2±0,9
Март	403	-7,1±0,4	753	19,3±1,1
Апрель	387	-2,1±0,1	753	15,5±4,5
Май	407	9,5±0,5	753	15,1±0,8
Июнь	297	13,2±0,7	751	14,2±0,7
Июль	271	19,8±1,1	747	19,1±0,9
Август	303	13,6±0,7	749	14,6±0,8
Сентябрь	319	9,6±0,5	753	12,3±0,6
Октябрь	321	1,7±0,1	757	13,1±0,7
Ноябрь	331	5,8±0,3	759	17,1±0,9
Декабрь	501	11,4±0,6	758	17,3±0,9

Проведенный нами анализ демонстрирует взаимосвязь обострений АГ с неблагоприятными метеорологическими и геомагнитными факторами: чем ниже температура воздуха, тем больше частота обострений АГ,  $r = -0,543$  ( $p=0,002$ ); чем выше атмосферное давление,  $r = 0,476$  ( $p=0,001$ ) и чем выше индекс Кр, тем чаще обострения АГ,  $r=0,651$  ( $p=0,001$ ).

Таблица 2 – Частота магнитных бурь и число вызовов неотложной медицинской помощи

Месяц	Дата/ 2019	Баллы	Число ВЫЗОВОВ	Дата/ 2020	Баллы	Число ВЫЗОВОВ	Дата/ 2021	Баллы	Число ВЫЗОВОВ
Январь	1	G1	3	3	G1	3	1-2	G3	16
	2	G1	2	7	G2	4	5	G2	5
	6	G3	5	22	G1	2	19	G1	3
	10	G4	9	31	G5	8	31	G4	7
Февраль	5	G5	16	1	G3	5	1	G4	7
	7	G3	5	3	G5	13	3	G1	2
	10	G5	12	11	G5	12	12	G3	4
	15	G3	4	21	G2	2	16	G2	4

## Продолжение Таблицы 2

Март	13	G3	6	3	G1	2	3	G2	3
	16	G4	6	5	G2	3	4	G2	3
	19	G5	9	8	G2	2	12	G5	14
	21	G4	6	16	G4	8	16	G1	2
	22	G4	6	-	-	-	19	G3	5
	28	G3	4	-	-	-	25	G3	7
Апрель	1	G3	4	6	G5	12	3	G2	3
	7	G2	4	12	G5	12	17	G2	3
	18	G4	6	15	G2	4	19	G1	2
	20	G3	6	26	G3	7	26	G1	2
Май	4	G4	6	26	G2	3	15	G3	3
	6	G3	5	27	G2	3	19	G3	3
	23	G5	9	31	G1	2	20	G1	1
	29	G5	9	-	-	-	23	G4	8
Июнь	8	G3	4	3	G4	6	13	G3	7
	9	G3	4	-	-	-	19	G2	3
	-	-	-	14	G4	13	-	-	-
Июль	7	G1	2	8	G5	8	3	G1	1
	15	G3	4	12	G2	2	14	G2	5
	29	G2	2	19	G2	2	21	G1	3
Август	2	G1	2	6	G3	5	10	G2	3
	3	G1	3	14	G4	9	16	G1	2
	16	G5	8	21	G2	2	21	G2	4
	17	G5	12	23	G3	6	23	G1	3
	18	G3	5	-	-	-	25	G3	6
	20	G3	5	-	-	-	26	G2	4
Сентябрь	6	G2	3	6	G3	7	3	G1	2
	26	G2	3	13	G2	3	4	G2	3
	29	G3	2	19	G2	3	13	G3	4
	30	G3	2	26	G4	9	23	G2	3
Октябрь	1	G2	2	3	G3	7	3	G1	1
	20	G3	3	16	G2	3	6	G2	3
	29	G2	1	23	G3	6	12	G4	6
Ноябрь	1-10	G4	67	3	G2	3	9	G2	3
	11	G3	3	13	G1	2	10-17	G1	2
	15-20	G2	1	16	G1	2	22	G3	5
Декабрь	3	G3	3	1	G1	2	1	G3	5
	5	G5	9	2	G3	5	2	G1	2
	8	G5	9	9	G2	2	10	G3	3
	26	G4	6	29	G3	6	23	G4	6
	29	G3	4	31	G3	6	25	G2	2

### 3.2 Динамика суточного мониторинга артериального давления у исследуемых лиц с метеочувствительностью

В настоящее время общий консенсус заключается в том, что адекватная диагностика и лечение больных АГ невозможны только на основании измерений АД, выполняемых врачом в клинических условиях. У больных АГ риск сердечно-сосудистых осложнений и вероятность поражения органов-мишеней зависит от уровня АД. Для прогнозирования клинического течения АГ большое значение имеют показатели СМАД с оценкой циркадных колебаний. На современном этапе результаты исследований и мета-анализов по вопросу феномена вариабельности суточного АД у больных АГ с метеочувствительностью не имеют однозначного ответа. В связи с этим одной из задач нашего исследования была оценка СМАД у больных АГ с метеочувствительностью. Исходный анализ данных среднесуточного, ночного и дневного САД у больных АГ с метеочувствительностью показал, что уровень ДАДн в I группе был выше на 7,9% ( $p=0,039$ ) в сравнении со II группой, а среднесуточные и дневные показатели были сопоставимы, данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Исходный уровень АД у больных АГ с метеочувствительностью

Показатели	Контрольная группа (n=30)	I группа (n=102)	II группа (n=96)
САДс, мм рт.ст.	122,3±5,9	153,3±7,5*	151,4±7,4*
ДАДс, мм рт.ст.	75,9±3,7	93,8±4,6*	92,6±4,5*
САДд, мм рт.ст.	128,4±6,3	161,2±7,9*	160,6±7,9*
ДАДд, мм рт.ст.	77,2±3,7	97,7±4,7*	96,1±4,7*
САДн, мм рт.ст.	112,4±2,6	147,6±7,2*	141,5±6,9*
ДАДн, мм рт.ст.	72,8±2,4	98,6±4,8*#	90,8±4,4*

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении с контрольной группой;  
# –  $p<0,05$  при сравнении со II группой

Показатели 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; варДАДд – 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 (таблица 4).

Таблица 4 – Вариабельность артериального давления у исследуемых лиц

Показатели	Контрольная группа (n=30)	I группа (n=102)	II группа (n=96)
ВарСАДд, мм рт.ст.	13,12±0,64	20,08±0,98*#	16,11±0,79*
ВарДАДд, мм рт.ст.	12,13±0,59	16,16±0,79*	14,14±0,69*
ВарСАДн, мм рт.ст.	12,15±0,61	19,28±0,95*#	16,19±0,79*
ВарДАДн, мм рт.ст.	11,12±0,55	15,17±0,74*	14,51±0,71*

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении с контрольной группой; # –  $p<0,05$  при сравнении со II группой

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 [8]. Результаты исследования указывают на необходимость поиска новых методов коррекции АД у лиц с метеочувствительностью.

Индекс времени дневного САД (ИВ САДд)/ДАД (ИВ ДАДд) 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/ДАДн – это процент измерений АД выше 120 и 70 мм рт.ст. в период сна показал, что ИВ САДн в I группе больше на 53,8% ( $p=0,001$ ), а во II группе –

на 45,5% ( $p=0,002$ ); ИВ ДАДн – на 49,2% ( $p=0,001$ ) и на 40,08% ( $p=0,002$ ) соответственно (таблица 5).

Таблица 5 – Исходный уровень индекса времени у исследуемых лиц

Показатели	Контрольная группа (n=30)	I группа (n=102)	II группа (n=96)
ИВ САДд, %	20,5±1,1	68,1±3,5*#	53,1±2,7*
ИВ ДАДд, %	16,2±0,8	60,3±3,1*#	40,8±2,1*
ИВ САДн, %	14,3±0,7	68,1±3,5*#	59,8±3,1*
ИВ ДАДн, %	11,6±0,6	60,8±3,1*#	52,4±2,7*

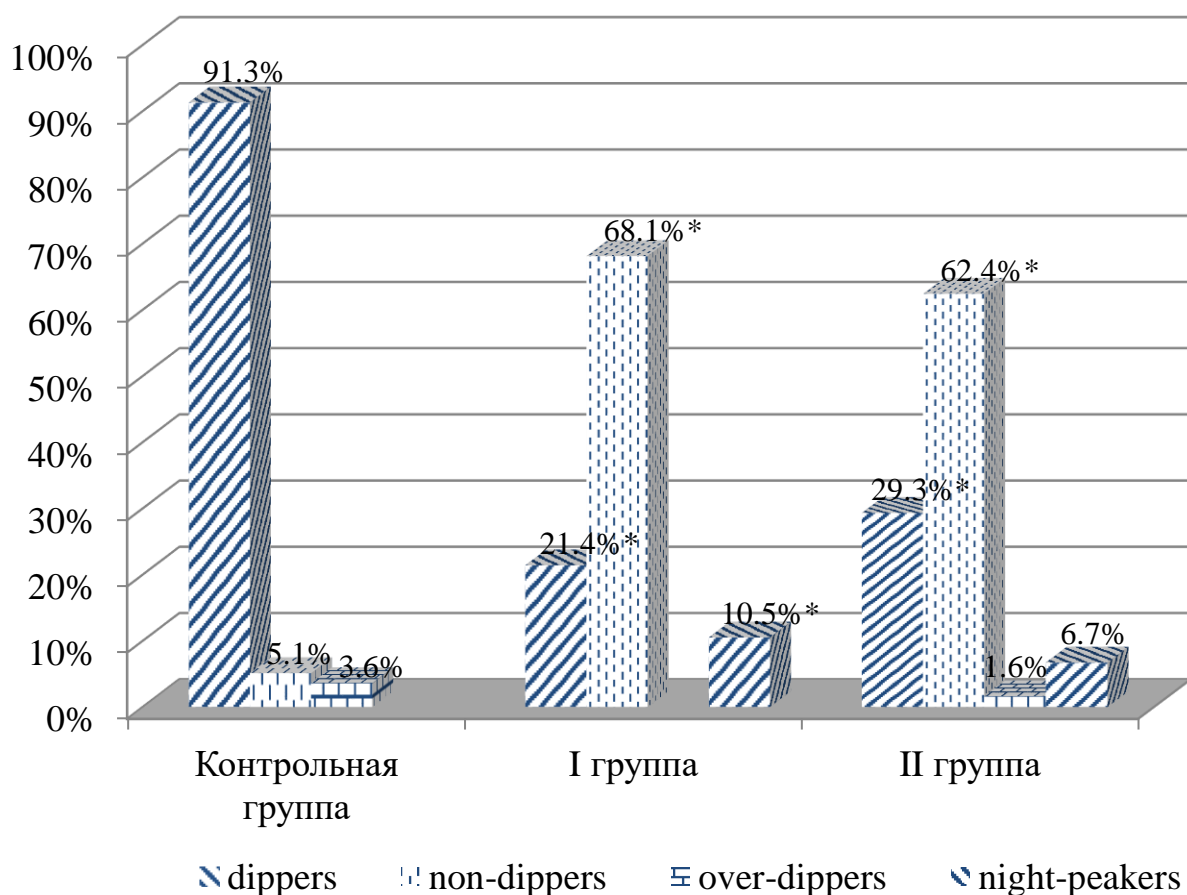
Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении с контрольной группой; # –  $p<0,05$  при сравнении со II группой

Как видно из представленных данных, ИВ САД и ДАД в дневные и ночные часы у больных АГ с метеочувствительностью были значимо выше в сравнении с контролем, что свидетельствует о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Оценка суточного профиля САД лиц АГ с метеочувствительностью показала, что в I группе исследуемых нормальное снижение ночного АД («dippers») было меньше на 69,9% ( $p=0,001$ ), а во II группе (лица без метеочувствительности) – на 62% ( $p=0,001$ ) в сравнении с контрольной группой; недостаточная степень ночного снижения САД («non-dippers») была больше на 62,9% ( $p=0,001$ ) и на 57,3% ( $p=0,004$ ) соответственно; чрезмерное снижение АД («over-dippers») в I группе не отмечалось, а во II группе составило 1,6% ( $p=0,097$ ) и ночное повышение САД («night-peakers») было выявлено в I группе АГ с метеочувствительностью – 10,6% ( $p=0,027$ ), данные представлены на рисунке 4.

Анализ суточного мониторинга АД у больных АГ с метеочувствительностью показал значимое отклонение вариабельности САД и ДАД за сутки в сравнении с контрольной группой, выявлены изменения ИВ САД/ДАД в дневные и ночные часы. Также у 47,6% больных АГ с метеочувствительностью отсутствовало адекватное снижение САД в ночные часы, что, вероятно, связано с активацией симпатического отдела ВНС.

В рамках научного исследования у больных АГ с метеочувствительностью была проведена оценка эффективности дополнительного применения фабомотизола дигидрохлорида в IA подгруппе 50мг/сут и IB подгрупп 30мг/сут согласно дизайну исследования.



Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой

Рисунок 4 – Суточный профиль систолического АД у больных АГ с метеочувствительностью

Результаты исследования больных АГ с метеочувствительностью показали, что среднесуточное САД (САДс) в IA подгруппе снизилось на 20,6% ( $p=0,012$ ), в IB подгруппе – на 11,7% ( $p=0,022$ ) в сравнении с исходными данными; уровень ДАДс снизился на 16,3% ( $p=0,019$ ) и на 11,5% ( $p=0,022$ ) соответственно; дневное САДд – на 22,2% ( $p=0,009$ ) и на 16,2% ( $p=0,041$ ); уровень ДАДд – на 16,8% ( $p=0,016$ ) и на 12,7% ( $p=0,026$ ) соответственно; вариабельность дневного САДд



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; индекс времени дневного САД (ИВ САДд) – на 52,8% ( $p=0,001$ ) и на 41,2% ( $p=0,002$ ); ИВ ДАДд уменьшился на 53,8% ( $p=0,001$ ) и на 38,6% ( $p=0,005$ ) соответственно; уровень ночного САДн снизился на 19,7% ( $p=0,032$ ) и на 11,2% ( $p=0,041$ ) соответственно; ДАДн – на 25,9% ( $p=0,031$ ) и на 19,05% ( $p=0,034$ ) соответственно; вариабельность САДн уменьшилось на 30,2% ( $p=0,013$ ) и на 23,7% ( $p=0,033$ ); вариабельность ДАДн – на 31,3% ( $p=0,011$ ) и на 24,01% ( $p=0,036$ ) соответственно; ИВ САДн – на 59,06% ( $p=0,001$ ) и на 47,8% ( $p=0,003$ ); показатель ИВ ДАДн – на 54,5% ( $p=0,001$ ) и на 43,7% ( $p=0,004$ ) соответственно, результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика суточного мониторинга АД у больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью

Показатели СМАД	I группа – 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*
ВарСАДд, мм рт.ст.	20,7±1,1	12,6±0,6*#	21,1±0,9	16,1±0,8*
Вар ДАДд, мм рт.ст.	16,1±0,8	11,2±0,5*	16,2±0,8	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*
СНС САД, %	22,3±1,1	13,1±0,6*#	26,3±1,3	21,4±1,1*

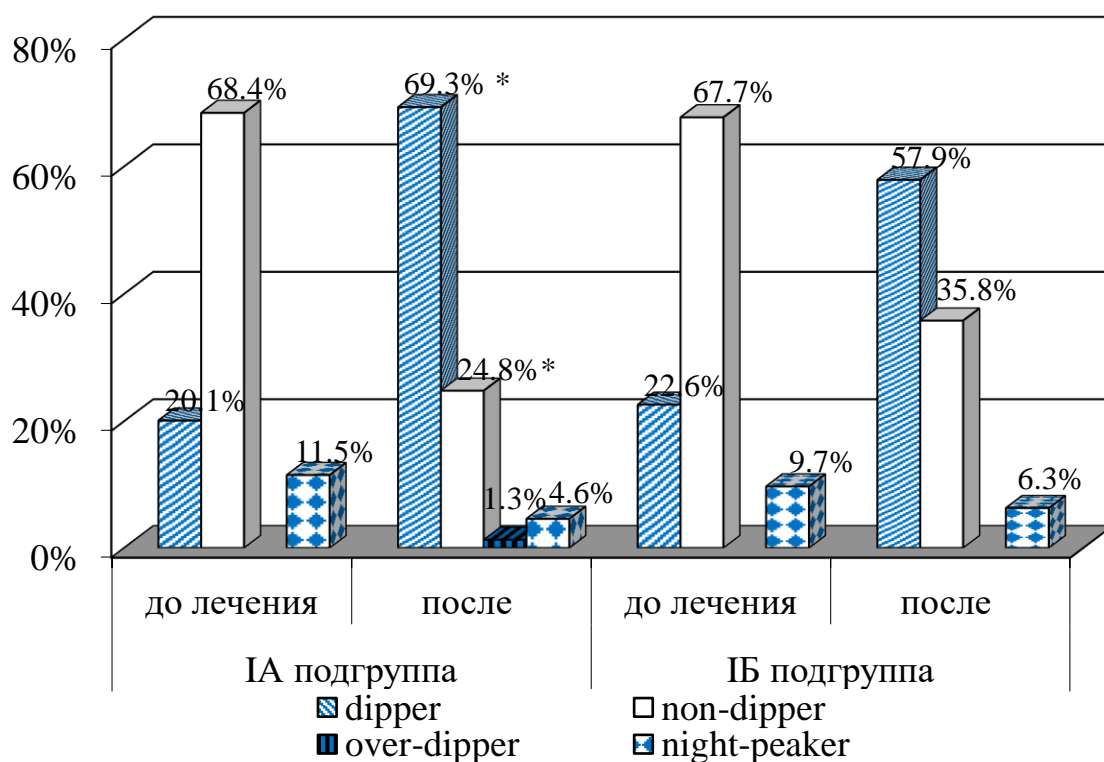
Продолжение Таблицы 6

СНС ДАД, %	29,3±1,4	17,2±0,8*#	27,9±1,4	21,5±1,1
------------	----------	------------	----------	----------

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

Как видно из представленных данных СМАД, у больных АГ отмечалась позитивная динамика, которая была более выражена в IA подгруппе в сравнении с IB подгруппой.

У больных АГ с метеочувствительностью через 12 месяцев на фоне лечения в IA подгруппе число лиц «dippers» увеличилось на 49,2% ( $p=0,002$ ), в IB подгруппе на 25,3% ( $p=0,016$ ); лица с «non-dippers» снизилось на 23,6% ( $p=0,006$ ) и на 26,6% ( $p=0,01$ ) соответственно; с «night-peakers» снизилось на 6,9% ( $p=0,033$ ) и на 3,4% ( $p=0,053$ ) соответственно; «over-dippers» было выявлено только в IA подгруппе на 1,3% ( $p=0,212$ ), данные представлены на рисунке 5.



Примечание: \* –  $p < 0,01$  при сравнении с исходным уровнем

Рисунок 5 – Динамика суточного профиля АД у больных АГ с метеочувствительностью

Результаты лечения исследуемых АГ с метеочувствительностью указывают на выраженный позитивный эффект гипотензивной терапии при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут. У больных АГ с метеочувствительностью в комплексной терапии с применением фабомотизола дигидрохлорида в дозе 30 и 50 мг/сут наблюдалось снижение уровня САД/ДАД, и более выраженный гипотензивный эффект был у исследуемых в IA подгруппе. Как видно из представленных данных, наиболее значимая динамика отмечалась у больных АГ с метеочувствительностью при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут, так число лиц с «dippers» увеличилось на 49,2% ( $p=0,001$ ), что в 1,3 раза больше, чем в IB подгруппе.

У больных АГ с метеочувствительностью динамика СМАД указывает на значимое снижение дневных и ночных показателей САД и ДАД, вариабельности САД/ДАД, что демонстрирует выраженный клинический эффект при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг в сутки.

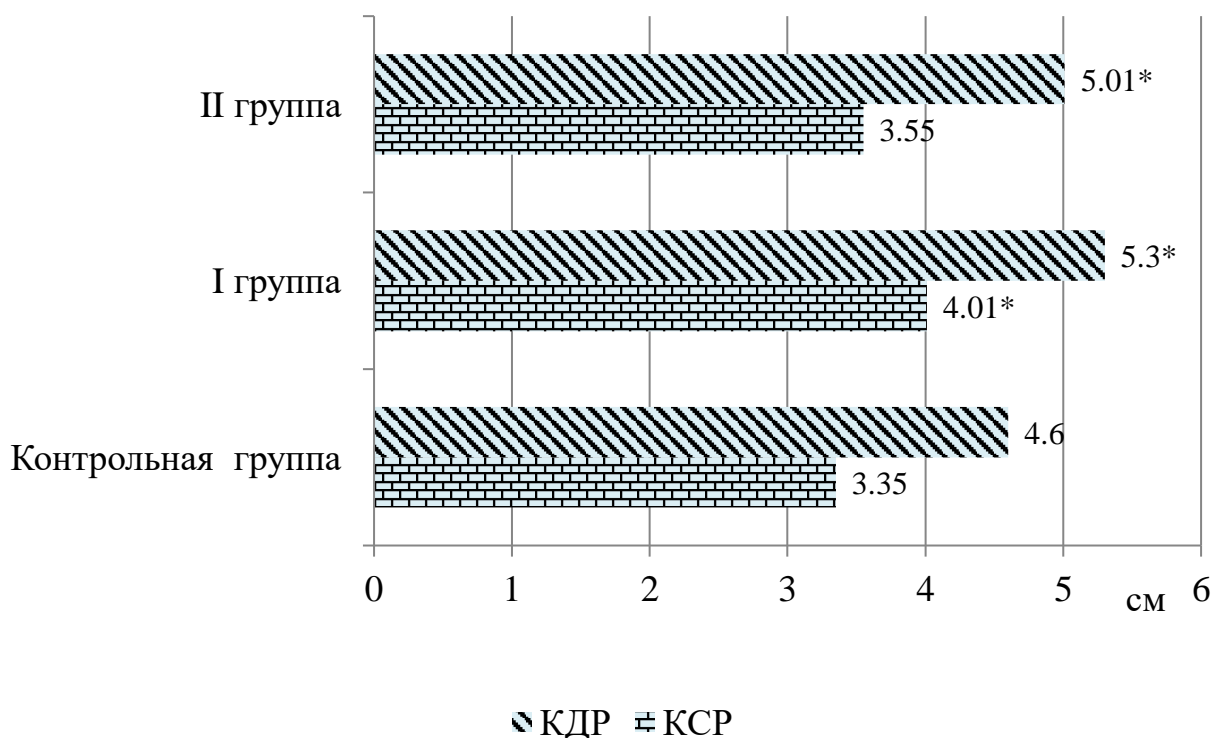
### **3.3 Изменение внутрисердечной гемодинамики больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью**

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – один из показателей кардиоваскулярных осложнений и внезапной смертности. Ранняя оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у лиц АГ с метеочувствительностью предотвращает негативные изменения внутрисердечной гемодинамики.

Нами был проведен анализ структурно-геометрической и гемодинамической характеристики сердечно-сосудистой системы больных АГ с метеочувствительностью, данные сократительной способности левого желудочка у исследуемых представлены на рисунке 6.

У больных АГ с метеочувствительностью КДР ЛЖ был больше на 9,2%

( $p=0,032$ ) в сравнении с контролем и на 5,7% ( $p=0,059$ ) в сравнении с данными II группа – АГ без метеочувствительности; показатель КСР ЛЖ был увеличен на 16,5% ( $p=0,016$ ) и на 11,5% ( $p=0,066$ ) соответственно.



Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой

Рисунок 6 – Структурно-геометрические данные сердца у исследуемых АГ с метеочувствительностью (см)

Как видно из представленных данных в таблице 7, уровень КСО ЛЖ у больных АГ с метеочувствительностью был выше – на 9,1% ( $p=0,031$ ) в сравнении с контрольной группой и на 4,9% ( $p=0,046$ ) в сравнении со II группой; уровень КДО ЛЖ – на 10,1% ( $p=0,029$ ) и на 5,9% ( $p=0,041$ ) соответственно, что свидетельствует о перегрузке левых отделов сердца у исследуемых I группы. Показатель ТМЖП был больше на 17,7% ( $p=0,006$ ) и ТЗС ЛЖ – на 13,5% ( $p=0,021$ ) в сравнении с контролем.

Оценка функционального состояния левого желудочка по данным фракции

выброса (ФВ) – показателя сократительной способности миокарда, у больных АГ с метеочувствительностью была ниже на 6,6% ( $p=0,044$ ) в сравнении с контролем и на 5,6% ( $p=0,041$ ) в сравнении со II группой, что указывает на снижение компенсаторно-адаптационных возможностей миокарда ЛЖ у больных АГ с метеочувствительностью и является предиктором кардиоремоделирующих процессов.

Таблица 7 – Исходные данные внутрисердечной гемодинамики у больных АГ

Показатели	Контрольная группа (n=30)	I группа (n=102)	II группа (n=96)
КСР ЛЖ, см	3,35±0,17	4,01±0,19	3,55±0,17
КДР ЛЖ, см	4,61±0,23	5,32±0,26	5,01±0,25*
КСО ЛЖ, мл	56,13±2,75	70,21±3,44*#	66,71±3,27*
КДО ЛЖ, мл	125,4±6,1	153,21±7,51*#	144,12±7,06*
ТМЖП, см	0,91±0,04	1,15±0,05*	1,14±0,06*
ТЗС ЛЖ, см	1,09±0,05	1,26±0,06*	1,23±0,06*
ММЛЖ, г	152,2±7,5	122,45±6,31*#	118,63±5,82*
ФВ ЛЖ, %	64,34±3,15	60,34 ±2,96	63,52 ±3,11

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой

Оценка данных ремоделирования ЛЖ, по классификации Ganau A. (1992) показала, что в контрольной группе у 29 (96,7%,  $p=0,001$ ) исследуемых была нормальная геометрия и у 1 (3,3%,  $p=0,042$ ) – концентрическая гипертрофии ЛЖ, возможно, обусловленная генетическими особенностями. У больных АГ с метеочувствительностью нормальная геометрия ЛЖ была у 40 (41,7%,  $p=0,004$ ), а при АГ без метеочувствительности – у 50 (48,4%,  $p=0,003$ ) соответственно; концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 27 (26,7%,  $p=0,029$ ) и у 24 (24,4%,  $p=0,011$ ) соответственно, концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 24 (23,9%,  $p=0,018$ ) и у 19 (20,3%,  $p=0,026$ ) соответственно; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – у 8 (7,7%,  $p=0,048$ ) и у 6 (6,9%,  $p=0,056$ ) соответственно (рисунок 7).

Полученные данные внутрисердечной гемодинамики у исследуемых показали, что объемные показатели ЛЖ у больных АГ с метеочувствительностью были выше, в сравнении с контролем, так КСО ЛЖ – на 20,1% ( $p=0,016$ ), КДО ЛЖ

– на 20,6% ( $p=0,014$ ), что указывает на перегрузку левых отделов сердца объемом. Полученные данные по ремоделированию миокарда ЛЖ демонстрировали, что число больных АГ с метеочувствительностью с нормальной геометрией ЛЖ было меньше – на 6,7% ( $p=0,046$ ), а концентрическое ремоделирование ЛЖ больше на 3,6% ( $p=0,103$ ), в сравнение с АГ без метеочувствительностью; частота концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ в исследуемых группах значимо не различались.



Примечание: \* –  $p<0,01$  при сравнении с контрольной группой

Рисунок 7 – Ремоделирование левого желудочка у больных АГ

Полученные результаты исследуемых АГ с метеочувствительностью указывали на тенденцию с уменьшением линейных и объемных параметров ЛЖ. Уровень КСО ЛЖ в IA подгруппе уменьшился на 8,1% ( $p=0,039$ ) и в IB подгруппе – на 4,5% ( $p=0,056$ ); уровень КДО ЛЖ – на 6,9% ( $p=0,047$ ) и на 4,5% ( $p=0,056$ ) соответственно. Толщина МЖП у исследуемых на фоне терапии уменьшилась на 3,5% ( $p=0,115$ ) и на 2,6% ( $p=0,121$ ) соответственно; ТЗС ЛЖ – на 3,2% ( $p=0,117$ ) и

на 2,3% ( $p=0,127$ ) соответственно; ФВ – на 7,6% ( $p=0,041$ ) на 3,5% ( $p=0,115$ ) соответственно, данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Изменение внутрисердечной гемодинамики у больных АГ с метеочувствительностью на фоне лечения

Показатели	Контрольная группа (n=30)	I группа (n=102)			
		IA подгруппа (n=51)		IB подгруппа (n=51)	
		до лечения	после	до лечения	после
КСР ЛЖ, см	3,35±0,16	3,81±0,19	3,5±0,2	4,2±0,2	4,01±0,21
КДР ЛЖ, см	4,6±0,23	5,39±0,26	4,7±0,2*	5,12±0,26	5,3±0,3
КСО ЛЖ, мл	56,1±2,7	69,1±3,4	61,9±3,1*	71,3±3,7	62,1±3,1*
КДО ЛЖ, мл	125,4±6,1	153,4±7,5	142,7±6,9*	153,1±7,9	146,2±7,2*
ТМЖП, см	0,9±0,1	1,15±0,06	1,11±0,05	1,15±0,06	1,12±0,05
ТЗС ЛЖ, см	1,09±0,05	1,26±0,06	1,22±0,06	1,26±0,06	1,23±0,06
ММЛЖ, г	152±7	122,1±5,9	119,1±5,8	122,7±6,3	120,3±5,9
ФВ ЛЖ, %	64,3±3,2	60,3±2,9	64,6±3,2	60,6±3,1	62,7±3,1

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

Как видно из представленных данных, по изменению объемных показателей ЛЖ отмечалась тенденция к уменьшению числа лиц с концентрической гипертрофией ЛЖ обусловлено с уменьшением объемной перегрузки ЛЖ (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ на фоне проводимой терапии

Варианты ремоделирования ЛЖ	IA подгруппа (n=51)		IB подгруппа (n=51)	
	до лечения	после	до лечения	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%)

Продолжение Таблицы 9

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

Результаты внутрисердечной гемодинамики у лиц АГ с метеочувствительностью показали, что число больных с нормальной геометрией ЛЖ в IA подгруппе увеличилось 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.

Таким образом, полученные данные по структурно-функциональным показателям у исследуемых АГ с метеочувствительностью на фоне проводимого лечения показали тенденцию к улучшению ремоделирования миокарда ЛЖ, которые отражались у больных АГ с метеочувствительностью, что свидетельствует об адекватной гипотензивной терапии.

### **3.4 Данные variability сердечного ритма у больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью**

Работоспособность больных АГ определяется компенсаторно-адаптационными резервами организма, возможности которых тесно связаны с напряжением физиологических механизмов. Для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений необходима ранняя оценка адаптационных возможностей организма и своевременная коррекция выявленных функциональных нарушений. Резервные возможности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц АГ с метеочувствительностью оценили по данным variability сердечного ритма (BCP), который отражает состояние гуморального гомеостаза и адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы.



Изучение вариационной пульсометрии по Баевскому Р.М. (2007) у исследуемых АГ показало изменение в обеих группах по сравнению с контролем, но более выраженная динамика отмечалась у больных АГ с метеочувствительностью.

Анализ исходных данных ВСР у больных АГ с метеочувствительностью показал снижение уровня Моды (Мо), характеризующий доминирующую деятельность синусового узла в I группе на 16,6% ( $p=0,042$ ) и во II группе – на 7,6% ( $p=0,051$ ) в сравнении с контролем. Амплитуда моды (АМо) – показатель активности симпатической нервной системы, у исследуемых АГ с метеочувствительностью, была выше в I группе на 28,1% ( $p=0,031$ ), а во II группе на 18,7% ( $p=0,039$ ) соответственно. Вариационный размах (ВР), отражающий активность парасимпатического отдела ВНС был ниже на 45,5% ( $p=0,002$ ) и на 22,7% ( $p=0,008$ ) соответственно, в сравнении с контролем. Индекс вегетативного равновесия (ИВР) у больных АГ с метеочувствительностью в I группе был выше на 52,6 у.е. ( $p=0,001$ ), а во II группе на 30,7 у.е. ( $p=0,003$ ), вегетативный показатель ритма (ВПР) – на 4,98 у.е. ( $p=0,019$ ) и на 6,43 у.е. ( $p=0,013$ ) соответственно, в сравнении с контролем (таблица 10).

Таблица 10 – Данные вариационной пульсометрии у больных АГ с метеочувствительностью

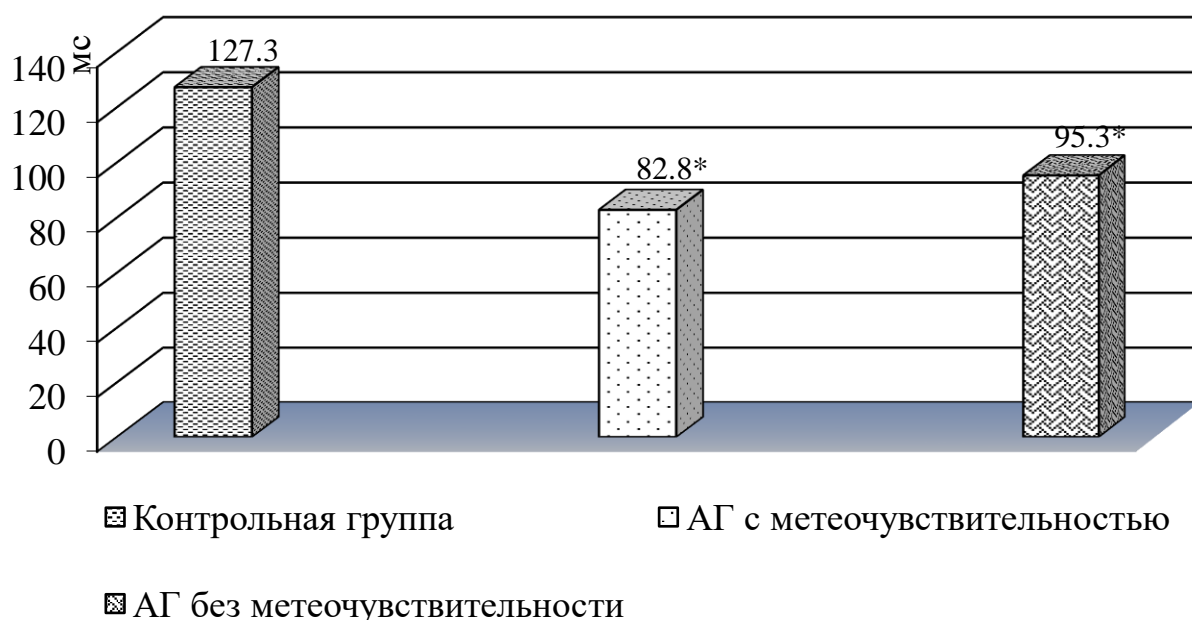
Показатели	Контрольная группа (n=30)	I группа (n=102)	II группа (n=96)
Мо, мс	780,3± 38,3	651,12±33,91*#	721,1±35,3
АМо, %	23,5	30,1*	27,9*
ВР, с	0,22± 0,01	0,12±0,01*	0,17±0,01
ИВР, у.е.	96,6±4,7	149,2±7,3*#	127,3±6,2*
ВПР, у.е.	4,82±0,23	9,78±0,48*	11,23±0,55*
ИН, у.е.	62,2±3,1	102,5±5,1*#	89,8±4,4*

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении с группой контроля;  
# –  $p<0,05$  при сравнении со II группой

Индекс напряжения (ИН) регуляторных систем – степень централизации

управления сердечным ритмом, был выше на 40,3 у.е. ( $p=0,007$ ) и на 27,6 у.е. ( $p=0,019$ ) соответственно, в сравнении с контролем. Выявленные изменения у больных АГ с метеочувствительностью свидетельствуют об активации симпатического отдела ВНС.

Стандартное отклонение интервала RR (SDNN), демонстрирующее снижение общего тонуса ВНС, у больных АГ с метеочувствительностью было ниже на 34,9% ( $p=0,004$ ) и во II группе – на 25,1% ( $p=0,023$ ) в сравнении с контролем, данные представлены на рисунок 8.



Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе

Рисунок 8 – Уровень общего тонуса вегетативной регуляции кровообращения у больных АГ, мс

Доля межсмежных интервалов RR (pNN50), отражающая степень преобладания парасимпатического звена регуляции, была увеличена на 44,3% ( $p=0,003$ ) и на 34,9% ( $p=0,006$ ) соответственно (таблица 11).

Таблица 11 – Временные показатели вариабельности сердечного ритма у больных АГ с метеочувствительностью

Показатели	Контрольная группа (n=30)	I группа (n=102)	II группа (n=96)
SDNN, мс	127,3±6,2	82,8±4,1*#	95,3±4,8*
SDANN, мс	57,8±2,8	36,1±1,8*#	42,3±2,1*
RMSSD, мс	36,6	20,4*	23,8*
PNN50, %	116,9±5,7	219,7±10,8*#	244,6±11,9*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении со группой контроля; # –  $p < 0,05$  при сравнении со II группой

Оценка состояния общего тонуса ВНС у исследуемых АГ с метеочувствительностью показала снижение стандартного отклонения интервала RR (SDNN) в I группе на 34,9% ( $p=0,006$ ) и во II группе на 15,1% ( $p=0,036$ ); тонус симпатической нервной системы, отражающий стандартное отклонение (SDANN) – на 77,7% ( $p=0,001$ ) и на 92,2% ( $p=0,001$ ) соответственно.

Анализ результатов ВСР у исследуемых с метеочувствительностью показал редукцию общей ВСР, разнонаправленные изменения временных показателей отражали активацию симпатического тонуса и подавление парасимпатического отдела ВНС, что свидетельствует о дисбалансе и снижении возможностей кардиоваскулярной системы к адаптации и компенсации.

С целью оценки результатов, предложенной нами терапии лиц АГ с метеочувствительностью была изучена динамика вариабельности сердечного ритма (ВСР), представленная в таблице 12. На фоне медикаментозного лечения у больных АГ с метеочувствительностью отмечалось улучшение показателей приспособительных свойств организма, в том числе сопровождаемая снижением мобилизации ЦНС.

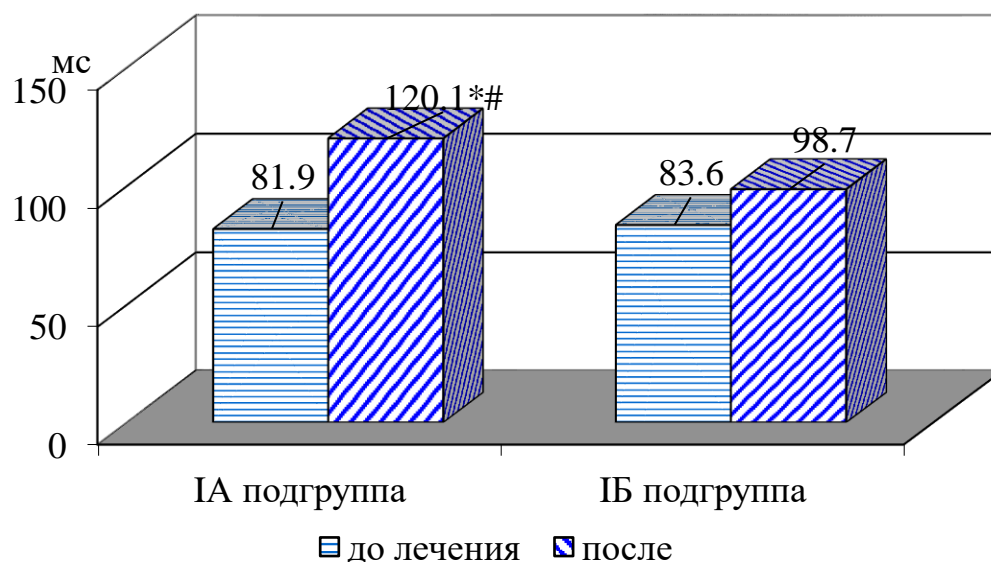
У больных АГ с метеочувствительностью в IA подгруппе Мо увеличилась на 12,1% ( $p=0,039$ ), в IB подгруппе на 2,6% ( $p=0,121$ ) в сравнении с исходным уровнем; ВР – на 58,3% ( $p=0,001$ ) и на 27,3% ( $p=0,011$ ) соответственно; данные АМо снизились на 21,9% ( $p=0,028$ ) и на 9,9% ( $p=0,046$ ) соответственно и ИН – на 41,5% ( $p=0,008$ ) и на 21,6% ( $p=0,027$ ) соответственно.

Таблица 12 – Динамика вариабельности сердечного ритма у больных АГ с метеочувствительностью

Показатели	IA подгруппа (n=51)		IB подгруппа (n=51)	
	до лечения	после	до лечения	после
Mo, 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*
BP, 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: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с исходным уровнем; # –  $p < 0,05$  при сравнении с IB подгруппой

Данные SDNN в IA подгруппе у исследуемых АГ с метеочувствительностью увеличились на 46,6% ( $p=0,004$ ), в IB подгруппе на 18,1% ( $p=0,034$ ) в сравнении с исходным уровнем (рисунок 9).



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

Рисунок 9 – Динамика суммарного эффекта регуляции кровообращения при АГ с метеочувствительностью на фоне лечения (SDNN), мс

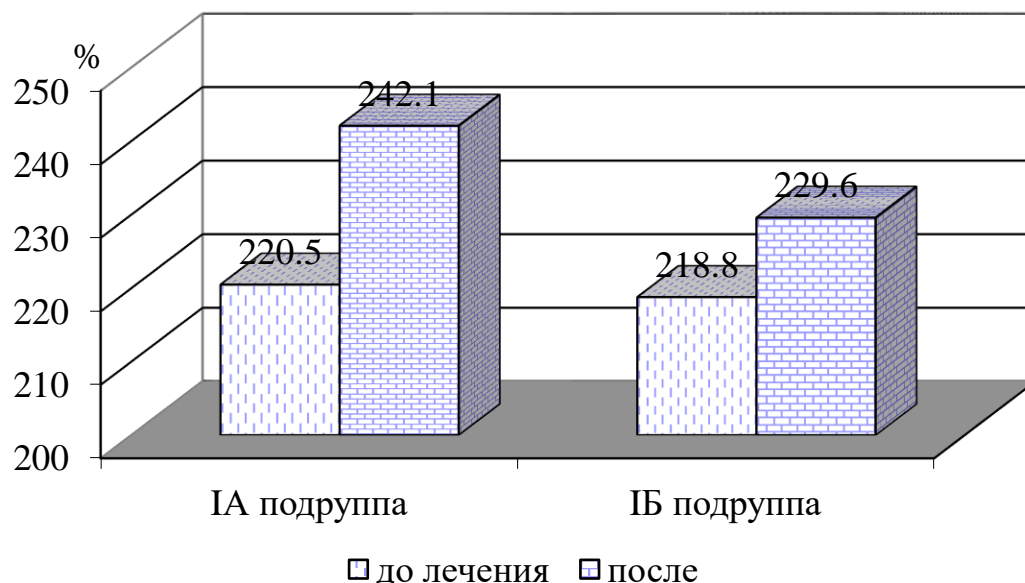


Рисунок 10 – Изменение степени преобладания парасимпатического звена регуляции (PNN50) у больных АГ с метеочувствительностью на фоне лечения

У больных АГ с метеочувствительностью IA подгруппы показатель PNN50 увеличился на 9,8% ( $p=0,033$ ), в IB подгруппе – на 4,9% ( $p=0,051$ ) в сравнении с исходным уровнем (рисунок 10), RMSSD – на 36,6% ( $p=0,004$ ), на 24,7% ( $p=0,009$ ) соответственно.

Результаты проведенного исследования у лиц АГ с метеочувствительностью IA подгруппы при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида 50мг/сут сопровождались более выраженным снижением влияния симпатического отдела ВНС и восстановлением вегетативного баланса в сравнении с IB подгруппой. Позитивная динамика у больных АГ с метеочувствительностью объясняется воздействием центров сознания и подсознания на стимуляцию угнетения приобретенных рефлексов и восстановлением функции сердечно-сосудистой системы.

### **3.5 Анализ активности регуляторных систем и психоэмоционального статуса у больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью**

Регуляторные системы организма – постоянно действующий аппарат

слежения за функциональным состоянием всех органов и систем, их взаимодействием и за соблюдением равновесия между организмом и средой. Одним из значимых параметров, демонстрирующих функциональное состояние организма – степень напряжения регуляторных механизмов, которая оценивается по показателям активности регуляторных систем (ПАРС) (таблица 13).

Как видно из представленных данных, у больных АГ с метеочувствительностью ПАРС при варианте норма был наименьшим – в I группе 25,6% ( $p=0,007$ ), во II группе – 35,4% ( $p=0,005$ ); при функциональном напряжении у 65,7% ( $p=0,002$ ) и у 58,5% ( $p=0,004$ ) соответственно и состояние перенапряжения было у 8,7% ( $p=0,087$ ) и у 6,1% ( $p=0,128$ ) соответственно. Состояние истощения регуляторных механизмов, свидетельствующее о срыве адаптационных процессов, у лиц обеих групп не выявлено.

Таблица 13 – Показатель активности регуляторных систем у больных АГ с метеочувствительностью (%)

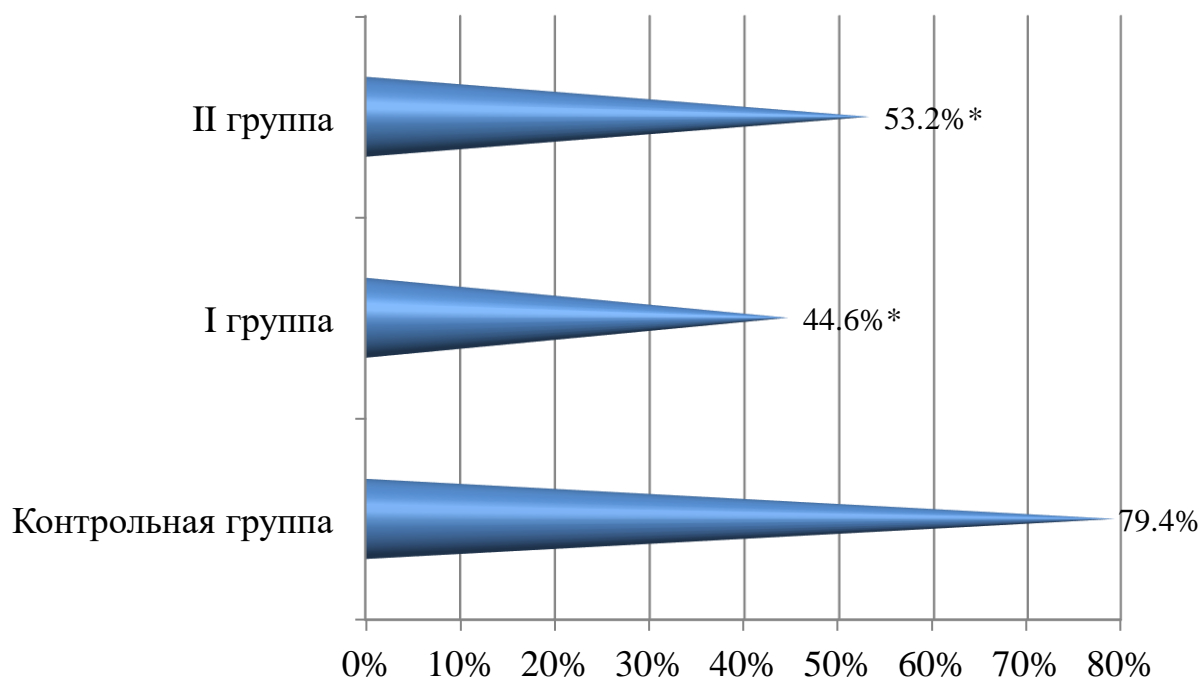
Состояние регуляторных механизмов	Контрольная группа (n=30)	I группа (n=102)	II группа (n=96)
1.Норма	22 (73,1%)	26 (25,6%) *	34 (35,4%) *
2.Функциональное Напряжение	7 (23,3%)	67 (65,7%) *#	56 (58,5%) *
3.Перенапряжение	1 (3,6%)	9 (8,7%) *	6 (6,1%) *
4.Истощение	0	0	0

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении с контрольной группой; # –  $p<0,05$  при сравнении со II группой

У больных АГ с метеочувствительностью исходно ПАРС составил  $5,1\pm 0,3$  баллов, во II группе –  $4,2\pm 0,2$  балла, что в 3,3 и 1,4 раза выше в сравнении с контрольной группой.

Оценка функциональных резервов нервной системы (ФРНС) у исследуемых I группы АГ показала снижение на 21,8% ( $p=0,018$ ) и во II группе – на 11,6% ( $p=0,039$ ) в сравнении с контрольной группой.

Интегральный показатель здоровья (ИПЗ), характеризующий общее функциональное состояние и адаптационные резервы организма, у больных АГ с метеочувствительностью в I группе был ниже на 34,8% ( $p=0,004$ ) и во II группе – на 26,2% ( $p=0,029$ ) в сравнении с контролем (рисунок 11).



Примечание: \* –  $p < 0,01$  при сравнении с контрольной группой

Рисунок 11 – Интегральный показатель здоровья у больных АГ с метеочувствительностью

Результаты исследования больных АГ с метеочувствительностью по данным ПАРС исходно показали более выраженное снижение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, в сравнении с АГ без метеочувствительности.

Изучение психоэмоционального состояния у исследуемых АГ с метеочувствительностью по госпитальной шкале HADS показало, что число лиц с «отсутствием достоверно выраженных симптомов» тревоги в I группе было меньше на 66,6% ( $p=0,001$ ) и во II группе на 51,8% ( $p=0,003$ ) в сравнении с контрольной группой. «Субклинически выраженная тревога» больше на 42,7% ( $p=0,005$ ) и на 36,9% ( $p=0,006$ ) соответственно; «клинически выраженная тревога» – больше на





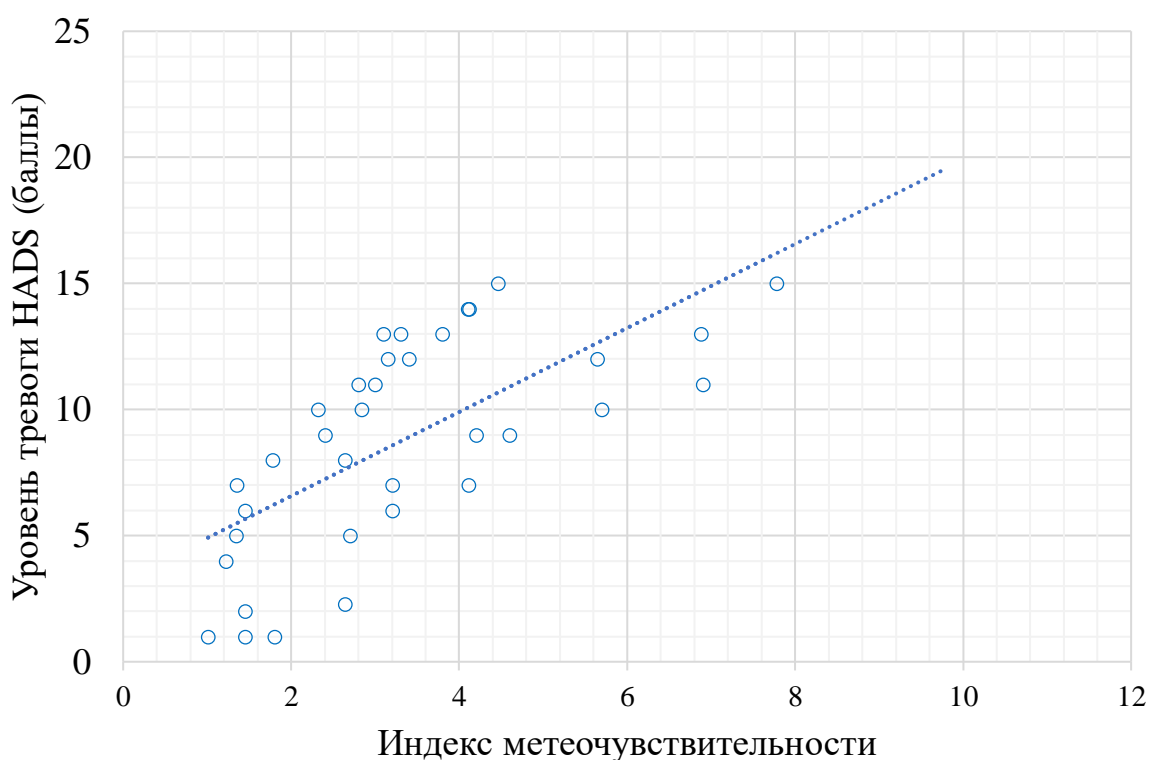


Рисунок 13 – Корреляция метеопатического индекса и уровня тревоги у больных АГ с метеочувствительностью

Исходные результаты исследования позволили составить психоэмоциональный портрет лиц АГ с метеочувствительностью, для которых характерно снижение уровня функциональных резервов нервной системы, интегрального показателя здоровья и «клинически выраженной тревоги».

Коррекция психологического состояния больных АГ с метеочувствительностью способствует повышению резервных возможностей организма, снижению уровня АД, улучшению адаптационных возможностей. Учитывая исходные особенности больных АГ с метеочувствительностью: подавление компенсаторно-приспособительных механизмов, психологической адаптации, высокий уровень субклинически и клинически выраженной тревоги, нами был проведен анализ эффективности фабомотизола дигидрохлорида в дозе 30 и 50мг/сут.

Оценка функционального состояния ВНС у исследуемых АГ с метеочувствительностью на фоне лечения свидетельствует об улучшении

вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (снижение ИН), оптимизации уровня адаптации регуляторных систем (редукция ПАРС), которые более выражены в IA подгруппе, где на фоне гипотензивной терапии дополнительно применялся фабомотизол дигидроглюрид в дозе 50мг/сут.

Как видно из представленных данных, в IA подгруппе индекс напряжения снизился на 41,5% ( $p=0,089$ ), в IB подгруппе – на 21,6% ( $p=0,137$ ) в сравнении с исходным уровнем; функциональные резервы нервной системы (ФРНС) – на 25,1% ( $p=0,016$ ) и на 14,8% ( $p=0,034$ ) соответственно; интегральный показатель здоровья (ИПЗ) – на 23,7%, ( $p=0,012$ ) и на 10,3% ( $p=0,044$ ) соответственно, данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Динамика показателей функционального состояния организма у больных АГ с метеочувствительностью

Показатели	IA подгруппа (n=51)		IB подгруппа (n=51)	
	до лечения	после	до лечения	после
ИН, ус. ед.	114,1	66,8*#	112	88,59*
УФВ, баллы	7	13*	7	11
ФРНС, %	61,6±3,1	86,7±4,1*#	57,5±2,8	72,3±3,5*
ИПЗ, %	43,9±2,1	67,6±3,3*#	45,2±2,2	55,5±2,7*

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

В IA подгруппе значение ПАРС составило  $1,7\pm0,1$  балла ( $p=0,018$ ), что соответствовало варианту нормы (Р. М. Баевский, 2007), в IB подгруппе динамика ПАРС была менее выражена и составила  $2,7\pm0,1$  соответственно, что указывает на состояние умеренного функционального напряжения (рисунок 14).

Анализ функционального состояния организма больных АГ с метеочувствительностью на фоне проведенного комплексного лечения свидетельствует об улучшении вегетативной регуляции сердца – снижении ИН, оптимизации уровня регуляторных систем (редукция ПАРС), которая была более выражена у лиц IA подгруппы.

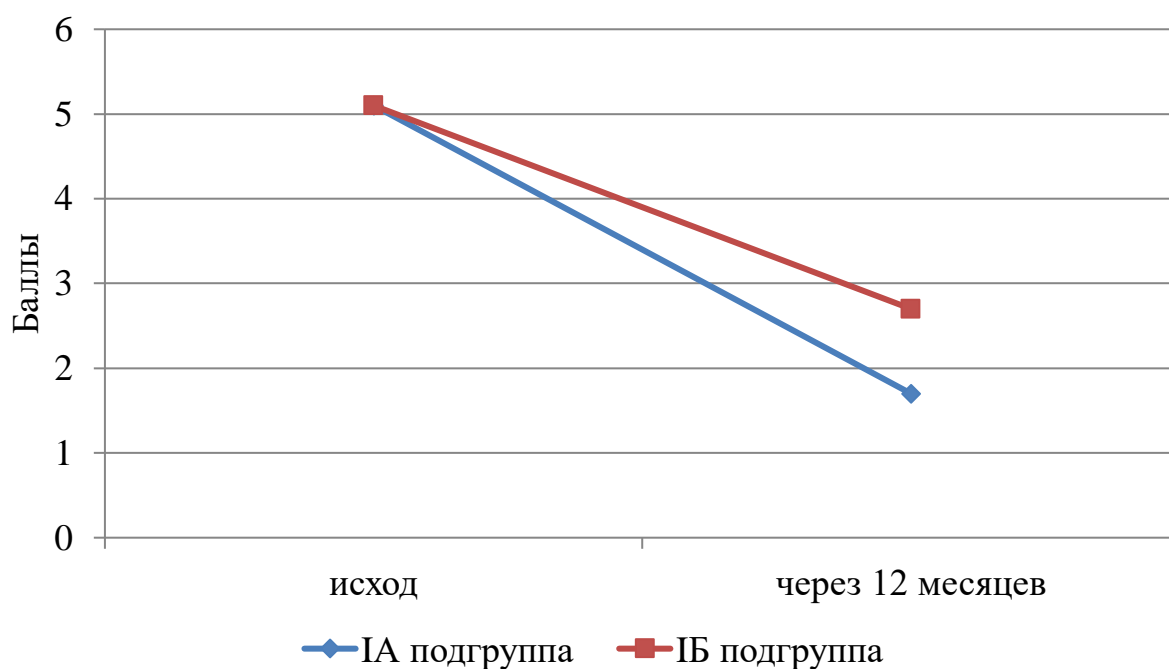


Рисунок 14 – Динамика показателя активности регуляторных систем у больных АГ с метеочувствительностью

Динамика уровня тревоги у больных АГ с метеочувствительностью по шкале HADS показала, что в IA подгруппе число лиц с «отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги» увеличилось на 54,9% ( $p=0,001$ ), в IB подгруппе – на 31,4% ( $p=0,003$ ) в сравнении с исходными данными; число лиц с «субклинически выраженной тревогой» уменьшилось на 33,3% ( $p=0,003$ ) и на 19,6% ( $p=0,036$ ) соответственно; с «клинически выраженной тревогой» – на 21,6% ( $p=0,031$ ) и на 11,4% ( $p=0,04$ ) соответственно, данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Динамика уровня тревоги по HADS у больных АГ

Показатели	IA подгруппа (n=51)		IB подгруппа (n=51)	
	до лечения	после	до лечения	после
% , баллы				
«отсутствие достоверно выраженных симптомов»	5 (9,8 %) 6,3±0,3	33*# (64,7%) 5,6±0,2	4 (7,8%) 6,3±0,3	20* (39,2%) 5,8±0,3

## Продолжение Таблицы 15

«субклинически выраженная тревога»	30 (58,8%) 9,2±0,5	13*# (25,5%) 8,6±0,4	29 (56,9%) 9,2±0,5	19* (37,3%) 8,9±0,4
«клинически выраженная тревога»	16 (31,4%) 13,3±0,7	5*# (9,8%) 12,6±0,6	18 (35,3%) 13,3±0,7	12* (23,9%) 12,3±0,6

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

Как видно из представленные данных, динамика психоэмоционального состояния больных АГ с метеочувствительностью показала лучший эффект в IA подгруппе, что свидетельствует об эффективности дополнительного применения фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут в комплексной терапии.

Достижение целевых уровней АД взаимосвязано с соблюдением рекомендаций врача и регулярным приемом гипотензивных препаратов. Одной из причин сердечно-сосудистых осложнений является низкая приверженность к терапии. В рамках нашего исследования, оценка приверженности к терапии в IA подгруппе составила 42 (81,4%,  $p=0,001$ ), в IB – 39 (76,5%,  $p=0,003$ ), что соответствовало высокому уровню комплаентности.

### **3.6 Фармакоэкономическая эффективность фабомотизола дигидрохлорида в комплексной терапии больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью**

С позиции доказательной медицины при оценке эффективности лечения необходимо проводить расчет относительного риска (RR) и снижение относительного риска (RRR).

У больных АГ с метеочувствительностью для эффективности комплексной превентивной терапии с включением фабомотизола дигидрохлорида в дозе 30 и 50

мг/сут было проведено рандомизированное клиническое исследование без ослепления. Критерием эффективности превентивной терапии было достижение целевого уровня АД у больных АГ с метеочувствительностью, IA подгруппа принимала дополнительно фабомотизол дигидрохлорид в дозе 50 мг/сут в сравнении с IB подгруппой –30 мг/сут (таблица 16).

Таблица 16 – Сопряженность для расчета относительного риска больных АГ с метеочувствительностью

Группы	Достижение целевого уровня АД, ДА	Достижение целевого уровня АД, НЕТ	Итого
Пациент группы А «Афобазол» 50 мг/сут.	37	14	51
Пациенты группы Б "Афобазол 30 мг/сут.	28	23	51
Всего	65	37	102

Для оценки взаимосвязи фактора воздействия (фабомотизол дигидрохлорид в комплексной терапии) и исхода (достижение целевого уровня АД) в проспективном исследовании был проведен расчёт относительного риска с 95% доверительным интервалом.

Относительный риск отображает во сколько раз чаще достигается конечная точка при применении лекарственных средств в сравнении со II группой. В таблице 17 представлен расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом, который в нашем примере составил 1,321, что подтверждает шанс достижения целевого уровня АД в IA подгруппе на фоне приема фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут, чем в группе сравнения – IB подгруппа (30мг/сут).

Снижение относительного риска (RRR) составило 0,321, что указывает на эффективность применения препарата фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг/сут и повышает шансы достижения целевого уровня АД на 32% по сравнению с IB подгруппой (рисунок 15).

Таблица 17 – Оценка влияния фабоматизола диидрохлорида на достижение целевого уровня АД у больных АГ с метеочувствительностью

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.725
Абсолютный риск 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

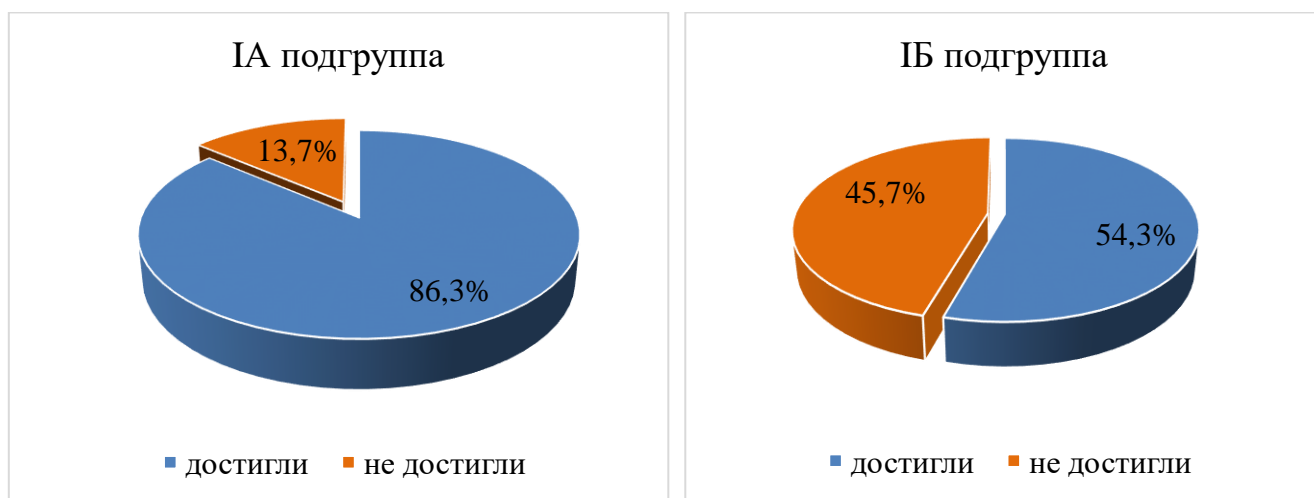


Рисунок 15 – Достижение целевого уровня АД у больных АГ с метеочувствительностью на фоне терапии, %

Частота вызовов неотложной медицинской помощи была обоснованием для проведения фармакоэкономического анализа.

При оценке экономических затрат на лекарственные средства у исследуемых использовали среднесуточные дозы препаратов (таблица 18).

Таблица 18 – Стоимость препаратов для больных АГ с метеочувствительностью за год наблюдения

Международное непатентованное название (МНН)	Доза	Цена за упаковку, руб.	Израсходовано за период 2021г. на одного пациента	Общая стоимость на одного пациента, руб.
Лизиноприл	10мг №28	303,21 ± 15,63	13уп.	3941,73 ± 203,21
Индапамид	2,5мг №30	72,73 ± 3,75	12уп.	872,76 ± 44,99
Фабомотизол дигидрохлорид	10мг №60	395,41 ± 20,38	7уп.	1977,5 ± 101,9

Прямые затраты были оценены по компонентам-нелекарственных средств: затраты на визиты к врачу и число вызовов неотложной медицинской помощи, в связи с повышением АД.

Прямые лекарственные расходы: сумма визитов к врачу, у больных АГ с метеочувствительностью в IA подгруппе составил 67386,66 ± 3473,54 руб., в IB подгруппе – 69428,68 ± 3578,79 руб.; число вызовов неотложной медицинской помощи в IA подгруппе – 15306,72 ± 789,1 руб., в IB подгруппе – 19133,4 ± 986,3 руб. (n=51), исходные результаты указывали на высокие расходы при визите к врачу.

В результате проведенного исследования у лиц АГ с метеочувствительностью сумма расходов в связи с визитом к врачу в IA подгруппе снизилась на 63,6% (p=0,001) и составила 42882,66±2210,45 руб., в IB подгруппе на 42,6% (p=0,003) – 29609,29 ±1526,25 руб. соответственно.

Сумма расходов в связи с вызовами неотложной медицинской помощи снизилась в IA подгруппе на 58,3% (p=0,001) и составила 8928,92±460,25 руб.; в IB подгруппе на 40% (p=0,003) –7653,36±394,51 руб. (таблица 19).

Анализ полученных результатов показал положительную динамику у больных АГ IA подгруппы, которые дополнительно получали фабомотизол дигидрохлорид в дозе 50мг/сут.

Важным показателем эффективности фармакотерапии является число больных АГ, достигшее целевого уровня АД. Позитивная динамика наблюдалась в

IA подгруппе – у 44 (86,3%), где на фоне гипотензивной терапии дополнительно применяли фабомотизол дигидрохлорида в дозе 50мг/сут.

Таблица 19 – Динамика фармакоэкономической эффективности больных АГ с метеочувствительностью

Критерии	IA подгруппа (n=51)		IB подгруппа (n=51)	
	до лечения	после	до лечения	после
Количество визитов к врачу	66 ± 3	24 ± 1*#	68 ± 4	39 ± 2*
Количество вызовов скорой медицинской помощи	12 (23,5%)	5 (9,8%) *#	15 (29,4%)	9 (17,6%) *

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с IB подгруппой, # –  $p < 0,05$  при сравнении со II группой

Выбор в качестве единицы эффективности процента больных, достигших целевого уровня САД является обоснованным. Результаты расчета CER указывают, что чем ниже коэффициент CER, тем меньше затраты на единицу эффективности, что свидетельствует на более экономически выгодную схему терапии (таблица 20).

Таблица 20 – Показатель затрат-эффективности у больных АГ с метеочувствительностью за год терапии

Критерий	IA подгруппа (n = 51)	IB подгруппа (n = 51)
Суммарные затраты, руб.	3853 289,73±198623,18	3651630,65±188228,38
Количество пациентов с достигнутым целевым уровнем САД, %	44 (86,3%)	23 (54,9%)
CER, руб.	5137 719,64±264830,91	6651421,86±342856,79



Полученные данные исследования указывали, что дополнительное применение фабомотизола дигидрохлорида 50мг/сут в комплексной терапии для лечения больных АГ с метеочувствительностью способствует: нормализации АД, снижению частоты повторных визитов к врачу и вызовов неотложной медицинской помощи, а также уменьшает фармакоэкономические затраты.

Таким образом, результаты исследования применения фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут у больных АГ с метеочувствительностью показали значимую эффективность предложенной терапии. В результате лечения снизился уровень «субклинически и клинически выраженной тревоги», наблюдалась позитивная динамика функционального состояния организма, что указывает на улучшение вегетативной регуляции сердца (снижение ИН), на оптимизацию уровня адаптационно-регуляторных систем (редукция ПАРС), а также на снижение фармакоэкономических затрат.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время артериальная гипертензия остается значимой проблемой медицины и среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений занимает лидирующую позицию [167, 170, 188]. Использование современных комбинаций гипотензивных препаратов, рекомендованных экспертами, не всегда возможно контролировать целевые уровни АД [5, 28, 122, 130]. Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у лиц трудоспособного возраста приводит к сокращению жизни и подавлению выработки внутреннего валового продукта страны, оказывающего отрицательное влияние на благосостояние народа [80, 119, 157, 200]. Несмотря на проводимые первичные и вторичные профилактические мероприятия по сердечно-сосудистым заболеваниям, АГ остается одной из основных причин развития осложнений и до 45% смертельных случаев среди ССЗ. Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых болезней часто обусловлены влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды и многочисленными стрессовыми ситуациями [34, 74, 139, 156].

Метеорологические (атмосферное давление, температура воздуха) и гелиофизические факторы создают своеобразный погодный фон при воздействии на организм [70, 82, 87, 163]. Доказано, что колебание среднесуточной температуры, атмосферного давления, относительной влажности воздуха, а также количество осадков, скорости и направление ветра негативно влияют на кардиоваскулярную систему и могут вызывать обострения заболевания у больных АГ и ИБС [121, 160, 191].

Целью нашего исследования было изучение особенностей клинического течения больных АГ с метеочувствительностью и научное обоснование дополнительного применения фабомотизола дигидрохлорида.

На основе поставленной цели и задачи нашей работы было проведено открытое, рандомизированное, проспективное исследование. На первом этапе наблюдения была проведена выборка больных АГ II стадии, неконтролируемой степени, высокий риск по данным вызовов ГБУЗ РБ поликлиники №46 г. Уфа.

На втором этапе исследования методом простой рандомизации, лиц с АГ II стадии, степени неконтролируемой, риск 3, были сформированы 2 группы: I группа – больные АГ с метеочувствительностью (n=102) и II группа – без метеочувствительности (n=96). На третьем этапе, для оценки эффективности фабомотизола дигидрохлорида в базовой гипотензивной терапии, исследуемые АГ с метеочувствительностью I группы были распределены на подгруппы: IA подгруппа (n=51) получала фабомотизол дигидрохлорид 50мг/сут за 3 дня до изменения погодных факторов и IB подгруппа (n=51) получала фабомотизол дигидрохлорид в дозе 30мг/сут соответственно.

По данным литературы, анксиолитическое действие препарата фабомотизола дигидрохлорида проявляется на третьи сутки терапии: а именно, способствует снижению уровня тревоги, раздражительности, выраженности ситуационно-провоцируемых страхов, направленных в будущее, и неприятные предчувствия [55, 95, 118].

В нашем исследовании была дана оценка частоты сезонных обострений АГ с метеочувствительностью в г. Уфа, результаты исследований показали более высокую обращаемость в зимний период (в декабре, январе, феврале), а также весной-осенью (в марте, октябре, ноябре). Анализ влияния погодных факторов у больных АГ с метеочувствительностью выявил умеренную обратную зависимость частоты вызовов неотложной медицинской помощи с низкой температурой ( $r=-0,543$ ,  $p=0,002$ ) и минимальное число вызовов было в период повышения температуры воздуха летом. Наши данные сопоставимы с исследованиями Курбанова И.М. и Кудяева М.Т. (2012), где также было показано, что наибольшее число обострений АГ в г. Махачкала наблюдалось в декабре, январе, феврале [52]. По литературным данным, сезонная динамика АД показана и в областях с мягкими зимами – Греция [192], юг Китая [186] и в регионах с холодными зимами – европейская часть России [97], Дальний Восток – г. Магадан [105]. В регионах с суровыми морозными зимами – Сургут (Россия) и Оулу (Финляндия) – частота нестабильности АД возрастала осенью и весной [41].

В проведенном исследовании в г. Уфа была показана обратная зависимость частоты обострений АГ от низкой температуры окружающей среды ( $r = -0,543$ ,  $p=0,002$ ), что объясняется географическими особенностями региона, схожие данные представлены в исследованиях Бобина И.В., Кобзева О.О. (2010) в Алтайском крае, г. Барнаул [12].

В процессе исследования нами было выявлено, что больные АГ с метеочувствительностью более зависимы от частых изменений температуры окружающей среды, в связи с этим отмечалось увеличение частоты вызовов неотложной медицинской помощи в зимний период – при резком снижении температуры, а в летний период – уменьшение частоты вызовов, что отмечалось и в исследованиях.

Впервые для коррекции метеочувствительности у больных АГ с метеочувствительностью мы применяли препарат фабомотизол дигидрохлорид в дозе 30 и 50 мг/сут. Учитывая, что максимальное действие препарата достигается на 3 сутки, мы провели сравнительное исследование препарата в различных дозировках 30 и 50 мг/сут у больных АГ с метеочувствительностью. Доза 30 мг/сут демонстрировала менее выраженный эффект снижения уровня тревоги, нормализации данных ВСП и достижения целевых уровней АД. Учитывая высокую изменчивость погодных факторов в г. Уфа, у больных АГ с метеочувствительностью наиболее приемлемым оказалась доза фабомотизол дигидрохлорид 50 мг/сут, которая показала более выраженную эффективность: нормализация уровня АД в IA подгруппе, которая составила – 44 (86,3%), в IB подгруппе – 28 (54,9%), полученные данные указывают на высокую эффективность дополнительного применения фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50 мг /сут в комплексной гипотензивной терапии.

В настоящее время известно, что лица с недостаточным снижением АД в ночное время (non-dippers) и повышением вариабельности АД в утренние часы (night-peakers) относятся к группе высокого риска развития цереброваскулярных и кардиоваскулярных осложнений [17, 20, 45, 94, 95]. Многие вопросы вариабельности АД у больных АГ с метеочувствительностью остаются

противоречивыми. Применение фабомотизола дигидрохлорида в дозе 30мг/сут у больных АГ изучали и другие исследователи, но у лиц с метеочувствительностью не изучалось, также позитивная динамика не имела долгосрочный характер. Исследователи указывали на положительную динамику АД, при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида, но оценка проводилась только по данным офисного АД и эффект был краткосрочным [30, 39]. На современном этапе развития кардиологии общий консенсус в адекватной диагностике и лечение больных АГ затруднены без данных вариабельности СМАД. Учитывая эти данные в нашей работе, изучили суточный профиль АД, характер циркадных колебаний и вариабельность АД, что позволит более точно оценить эффективность проводимой терапии.

В представленном нами исследовании исходные данные среднесуточного, дневного и ночного САД/ДАД у больных АГ с метеочувствительностью в обеих группах не отличались, показатель ДАДн превышал у лиц АГ с метеочувствительностью на 7,9% ( $p=0,039$ ), данные дневной и ночной вариабельности АД и ИВ АД превалировал у больных I группы. Недостаточное снижение ночного АД было у 69,9% ( $p=0,001$ ), что на 10% превышает в сравнении с данными без метеочувствительности, и это согласуется с работами Заславской Р.М., Щербань Э.А. Логвинко С.И. (2014) и Кахраманова С.М. (2017) [37, 42].

Оценка СМАД у больных АГ с метеочувствительностью на фоне проведенного лечения показала положительную динамику, которая была более выражена в IA подгруппе, уровень САДс снизился на 20,6% ( $p=0,012$ ), а в IB подгруппе – на 11,7% ( $p=0,022$ ); варСАДд на 39,3% ( $p=0,007$ ) и на 23,5 % ( $p=0,027$ ) соответственно, что согласуется с данными Ковалева Д.В., Скибицкого В.В. и соавт. (2017), которые показали, что дополнительное применение анксиолитика тофизопама на фоне гипотензивной терапии способствовало нормализации среднесуточных показателей САД и ДАД [38]. Анализ суточного профиля АД показал, что в IA подгруппе – больные АГ с метеочувствительностью, число лиц с «dippers» увеличилось на 49,2% ( $p=0,002$ ), а в IB подгруппе – на 25,3% ( $p=0,016$ ), с «non-dippers» уменьшилось на 23,6% ( $p=0,011$ ), на 26,6% ( $p=0,01$ ) соответственно,

а «over-dippers» был выявлен только в IA подгруппе у 1,3% ( $p=0,212$ ). В работе Щербань Э.А., Заславская Р.М., Логвиненко С.И. (2017) продемонстрирована позитивная динамика у больных АГ с метеочувствительностью при дополнительном применении мелоксикама на фоне гипотензивной терапии, число лиц «dippers» было меньше на 40%, чем в нашем исследовании [17, 59].

Также имеются исследования, где отмечается положительное действие «Мебикара» (анксиолитик) у больных АГ с метеочувствительностью и выявлено снижение САД, ДАД в дневные и ночные часы, уменьшение вариабельности ДАД в дневные часы, но суточный профиль АД у исследуемых не изменился [59, 102]. Изучение влияния элтацина (регулятора обмена веществ, оказывающего антигипоксантное и антиоксидантное действие) по данным СМАД у лиц АГ с метеочувствительностью при стандартной гипотензивной терапии у больных АГ, где показано снижение АД в дневные и ночные часы, но нормализация суточного профиля АД не отмечалась [121]. В нашем исследовании у больных АГ с метеочувствительностью при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида – 50мг/сут способствовало снижению уровня АД, нормализации суточного профиля, что указывает на эффективность применения предложенной нами терапии с дополнительным применением фабомотизола дигидрохлорида в индивидуальной дозировке.

Гипертрофия левого желудочка у больных АГ является предиктором неблагоприятного прогноза в развитии сердечно-сосудистых осложнений и определяет тактику выбора терапии. Многими учеными была установлена роль избыточной массы тела в развитии ГЛЖ [159, 173], доказано развитие ГЛЖ у больных с сахарным диабетом [132, 138, 165], исследователи не исключают генетическую предрасположенность в генерации данной патологии [155, 185, 199]. Роль метеорологических факторов на прогрессирование ГЛЖ у лиц АГ с метеочувствительностью в настоящее время носит дискуссионный характер, и это являлось основанием для оценки внутрисердечной гемодинамики у данной группы исследуемых.

Исходные результаты гемодинамики показали изменения у лиц АГ с метеочувствительностью в сравнении с контролем: КДР ЛЖ был больше на 9,2% ( $p=0,037$ ) по сравнению с контролем и на 5,7% ( $p=0,029$ ) в сравнении с данными II группа – АГ без метеочувствительности; КСР ЛЖ – на 16,5% ( $p=0,016$ ) и на 11,5% ( $p=0,026$ ), соответственно; КСО ЛЖ – на 9,1% ( $p=0,031$ ) и на 4,9% ( $p=0,046$ ); уровень КДО ЛЖ – на 10,1% ( $p=0,029$ ) и на 5,9% ( $p=0,041$ ) соответственно, результаты исследования отражают объемную перегрузку левых отделов сердца, которые превалировали у лиц с метеочувствительностью.

Проведенная оценка по ремоделированию ЛЖ продемонстрировала, что у I группы нормальная геометрия ЛЖ была у 40 (41,7%,  $p=0,004$ ), а у II группы – у 50 (48,4%,  $p=0,003$ ); концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 24 (23,9%,  $p=0,018$ ) и у 19 (20,3%,  $p=0,026$ ) соответственно; концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 27 (26,7%,  $p=0,029$ ) и у 24 (24,4%,  $p=0,011$ ) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – у 8 (7,7%,  $p=0,048$ ) и у 6 (6,9%,  $p=0,056$ ) соответственно, что свидетельствует об объемном перегрузе левых отделов сердца.

Оценка влияния фабомотизола дигидрохлорида в дозе 30 и 50 мг/сут в комплексном лечении больных АГ с метеочувствительностью на изменение внутрисердечной гемодинамики свидетельствует о тенденции к уменьшению линейных и объемных параметров ЛЖ: Данные КСО ЛЖ в IA подгруппе уменьшились на 8,1% ( $p=0,039$ ) и в IB подгруппе на 4,5% ( $p=0,056$ ); уровень КДО ЛЖ – на 6,9% ( $p=0,047$ ) и на 4,5% ( $p=0,056$ ); ТМЖП уменьшилась на 3,5% ( $p=0,115$ ) и на 2,6 % ( $p=0,0211$ ) соответственно; ФВ – на 7,6 ( $p=0,041$ ) и на 3,5% ( $p=0,115$ ) соответственно, полученные результаты свидетельствуют об уменьшении объемных показателей ЛЖ на фоне комплексной терапии, что способствует тенденции уменьшению числа лиц с концентрической гипертрофии ЛЖ.

Данные внутрисердечной гемодинамики у исследуемых АГ с метеочувствительностью показали, что число лиц с нормальной геометрией ЛЖ в IA подгруппе увеличилось на 5,9% ( $p=0,054$ ), 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. В работах Смирнова М.Д., Баринаова И.В., Агеева Н.В. и

др. (2018), а также Щербень Э.А, Логвинко С.И. (2014) на фоне терапии не было выявлено изменение внутрисердечной гемодинамики [42, 63]. Результаты анализа внутрисердечной гемодинамики на фоне проводимого нами лечения показали незначительное улучшение, по данным ремоделирования миокарда ЛЖ.

Оценка вариабельности сердечного ритма у лиц АГ отражает степень изменения вегетативной регуляции и указывает на важную роль в адаптации организма к действию метеорологических факторов [37, 42, 121]. Влияние фабомотизол дигидрохлорида на показатели ВСР у больных АГ с метеочувствительностью не изучалось. В рамках данного исследования впервые была проведена оценка динамики ВСР у больных АГ с метеочувствительностью при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида в дозе 30 и 50мг/сут. Позитивный эффект различных анксиолитиков с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний отмечали и другие авторы [37, 42, 121], а именно, они указывали, что анксиолитики в комплексной терапии способны повышать общий тонус вариабельности сердечного ритма у лиц АГ с метеочувствительностью. Учитывая противоречивые данные по оценке влияния анксиолитиков на данные ВСР больных АГ с метеочувствительностью, в настоящее время уточнение остается актуальным.

В нашем исследовании исходно у лиц АГ с метеочувствительностью наблюдалось доминирование симпатического отдела и снижение влияния парасимпатического отдела ВНС, так показатель амплитуды моды был выше в I группе на 28,1% ( $p=0,004$ ) и в II группе на 18,9% ( $p=0,019$ ); вариационный размах – на 45,5% ( $p=0,002$ ) и на 22,7% ( $p=0,008$ ) соответственно, что указывало на превалирование симпатического и снижение парасимпатического отделов ВНС, работы Заславской Р.М., Щербань Э.А. Логвинко С.И. (2014) и Кахраманова С.М. (2017) также подтверждали о состоянии дисбаланса вегетативного обеспечения у лиц АГ с метеочувствительностью [37, 42].

Результаты исследования эффективности фабомотизола дигидрохлорида в дозе 30мг/сут и 50мг/сут при симпатикотоническом типе вегетативной регуляции показали восстановление ВСР, и более выраженная положительная динамика была



отмечена у больных IA подгруппы, где дополнительно применяли фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут. Спектральный анализ ВСР в IA подгруппе выявил увеличение общей мощности спектра на 63,5% ( $p=0,001$ ) за счет высокочастотного компонента на 29,6% ( $p=0,005$ ) и снижение в низкочастотном диапазоне на 13% ( $p=0,009$ ), что соответствует подавлению напряжения функциональных надсегментарных центров регуляции. Установлено, что дополнительное применение фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут привело к снижению амплитуды  $M_0$  на 21,9% ( $p=0,028$ ), ИН – на 41,5% ( $p=0,001$ ). Полученный «парасимпатический» сдвиг у IA подгруппы является следствием перехода от высших уровней регуляции к управлению из низшего автономного контура, в результате которого происходит индукция регуляционных резервов организма [120, 194].

Нами была проведена оценка показателя активности регуляторных систем у больных АГ с метеочувствительностью, который составил  $5,1 \pm 0,3$  балла, а у лиц АГ без метеочувствительности –  $4,2 \pm 0,4$  балла, что в 3,3 и 1,4 раза выше в сравнении с контрольной группой. Снижение функциональных резервов кардиоваскулярной системы у лиц с метеочувствительностью приближены к данным работы Соколова А.В., Стома А.В. (2016) [100]. Результаты исследования показали, что дополнительное применение фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут на фоне гипотензивной терапии больных АГ с метеочувствительностью уменьшилось число лиц на 11 (22,4%), имеющих функциональное напряжение регуляторных систем и ПАРС составил  $1,7 \pm 0,1$  балла, что соответствует варианту нормы по Баевскому Р. М., (2007); в IB подгруппе –  $2,7 \pm 0,1$  балла, и указывает на умеренное функциональное напряжение; полученные данные свидетельствуют об улучшении вегетативной регуляции сердца. Показатель индекса напряжения (ИН) уменьшился в IA подгруппе на 32,7% и в IB подгруппе – на 24,7% и свидетельствует об оптимизации уровня адаптации регуляторных систем (редукция ПАРС), которая более выражена у больных АГ с метеочувствительностью. Представленные результаты исследования подтверждают эффективность применение выбранного нами препарата фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут.

Учитывая влияние психологического здоровья на клиническое течение АГ с метеочувствительностью, нами была проведена оценка психоэмоционального состояния. Исходно число лиц с «субклинически выраженной тревогой» у больных АГ с метеочувствительностью было больше на 42,7% ( $p=0,003$ ), а во II группе – на 36,9% ( $p=0,006$ ); «клинически выраженная тревога» – на 23,9% ( $p=0,008$ ) и 14,9% ( $p=0,013$ ) соответственно, по сравнению с контролем. Высокую роль тревоги на клиническое течение больных АГ с метеочувствительностью также было отмечено в работах Смирнова М.Д., Барина И.В., Агеева Н.В. и др. (2018) [63].

На фоне дополнительного применения фабомотизола дигидрохлорида 30 и 50мг/сут у больных АГ с метеочувствительностью наблюдалось улучшение психоэмоционального здоровья: в IA подгруппе количество больных с «отсутствием достоверно выраженной тревоги» выросло на 54,9% ( $p=0,001$ ), в IB подгруппе – на 31,4% ( $p=0,003$ ). «Субклинически выраженная тревога» в IA подгруппе снизилась на 33,3% ( $p=0,003$ ), в IB подгруппе – на 19,6% ( $p=0,036$ ); число лиц в IA подгруппе с «клинически выраженной тревогой» – на 21,6% ( $p=0,031$ ).

В работе Свищенко Е.П. и Гулекевич О.В. (2014) фабомотиозол дигидрохлорид применялся у больных АГ с тревожными расстройствами, выявлено уменьшение выраженности тревоги на 41,9% по шкале Гамельтона при дополнительном применении фабомотизола дигидрохлорида 30мг/сут, но без существенной динамики АД [95]. В своем исследовании Чумакова Е.А, Гапонова Н.И., Березина Т.Н. (2014) также на фоне гипотензивной терапии использовали фабомотизол дигидрохлорид в дозе 30мг/сут в течение 4-х недель, было достигнуто значимое снижение САД ( $p<0,05$ ), после окончания курса приема препарата наблюдалось повышение уровня тревожности и возвращение к исходным данным САД [118]. Предложенный нами профилактический подход короткими курсами в дозе 50мг/сут, но не превышающий суточную дозу препарата, показал более эффективный результат у больных АГ с метеочувствительностью на фоне антигипертензивной терапии.

Международное общество по АГ и мировая антигипертензивная лига в рамках дня борьбы с АГ провели наблюдение по измерению АД, где было показано, что у 47,9% участников регистрировалась АГ, из них только треть принимали гипотензивные препараты, 56% – не достигали целевого уровня АД [176]. Причиной недостижения целевого уровня является низкая приверженность к терапии, что обусловлено с потерей контроля АД и увеличения ССО более чем на 40%, в результате которого происходит финансовый ущерб здравоохранения [66, 92]. Многими авторами выделена взаимосвязь приверженности с возрастом и показано, что лица с АГ старше 60 лет в 2 раза более привержены к гипотензивной терапии, чем лица молодого возраста [55, 56, 81]. В нашей работе, полученные результаты у больных АГ с метеочувствительностью IA подгруппы составили 42 (81,4 %), IB – 39 (76,5%) согласуются с исследованием Бобровицкий И.П., Нагорнев С.Н. и др. (2017) и Николаев Н.А., Скриденко Ю.П. и др. (2015) [68, 83].

В настоящее время применяется большое число гипотензивных препаратов, используются дорогостоящие медицинские технологии, разрабатываются новые подходы к лечению АГ, что приводит к увеличению медицинских услуг. Учитывая ограниченные расходы выделенные на систему здравоохранения, растет интерес и к фармакоэкономической оценке. Низкая стоимость гипотензивных препаратов не всегда соответствуют мировым стандартам, а дорогостоящие препараты зачастую не удовлетворяют целевые уровни АД.

Фармакоэкономический анализ позволяет рационально распределить ресурсы с учетом клинической эффективности и экономических затрат. В работе Голубьева С.А. было доказано, что снижение приверженности к терапии увеличивает прямые затраты здравоохранения при осложнении АГ, которые можно было предотвратить при регулярном приеме гипотензивных препаратов [28]. В исследовании Сулейманова Ш.И. с соавт. (2015) проведена оценка фармакоэкономической эффективности на примере эналаприла, оригинального препарата, трех дженериков, критерии включения: больные АГ стадии II, риск 3-4, трудоспособный возраст. Результаты наблюдения свидетельствовали, что оригинальный препарат с высокой стоимостью показал наименьшие затраты по

методу «затраты-эффективность» в сравнении с дженериками с меньшей стоимостью [143]. В научно-исследовательской группе под руководством Гридина С.А. (2015) была изучена фармакоэкономическая эффективность гипотензивных препаратов – фиксированного компонента лизиноприла и амлодипина. Исследование показало, что препарат с высокой стоимостью способствовал эффективному контролю АД и снижению общих затрат, а именно, числа госпитализаций и визитов к врачу.

В работе Ковригин И.С., Петрова М.М. с соавт. (2019) изучена фармакоэкономическая эффективность гипотензивных препаратов из группы иАПФ (рамиприл, престанс, эгипрес) для оптимизации лечения АГ. В ходе работы установили, что эффективность была одинаковой, а по частоте побочных действий «Престанс» показал лучший результат [111]. Многими авторами доказано, что фармакоэкономическая эффективность напрямую зависит от приверженности терапии, низкая комплаентность способствует увеличению осложнений, приводит к росту частоты вызовов скорой медицинской помощи и визитов к врачу, что отражается на затратах здравоохранения [49, 51, 69, 174].

Сравнительный фармакоэкономический анализ, проведенный в США с участием 127 больных АГ с использованием эналаприла и лизиноприла, которые получали гипотензивную терапию в течение года с учетом стоимости препаратов, частоты визитов к врачу и побочных действий препаратов. Авторы установили экономическую эффективность в группе, принимавшей лизиноприл от 85 до 110\$ на одного больного. Адекватный сравнительный фармакоэкономический анализ можно получить при непрерывной терапии в течение 12 месяцев [126]. Полученные данные согласуются с нашими результатами, лизиноприл в дозе 10мг у больных АГ с метеочувствительностью (IA подгруппа) в течение 12 месяцев непрерывного лечения показал позитивный результат: прямые расходы – число визитов к врачу уменьшились на 63,6% ( $p=0,0001$ ) и составило  $42882,42 \pm 2210,45$  руб., в IB подгруппе – на 42,6% ( $p = 0,0003$ ) –  $29609,29 \pm 1526,25$  руб.; сумма расходов в связи с вызовом неотложной медицинской помощи уменьшилась на 58,3 % ( $p = 0,0001$ ) –

8928,92±460,25 руб. и в IB подгруппе на 40 % ( $p = 0,0003$ ) – 7653,36±394,51 руб. соответственно.

В работе Jonssem B.G. (2016) и научно-исследовательской программе под руководством Littenberg L.Ф. с соавторами (2015) показана эффективность в фармакоэкономических аспектах у лиц с АГ в возрастной группе – (45-69 лет) и сумма составила 4658\$, а у пожилой (старше 69 лет) – 1918\$, что указывает на целесообразность и эффективность применения данного анализа в области здравоохранения [167].

Вышеуказанные исследования подтверждают актуальность и важность применения фармакоэкономических аспектов в деятельности практикующего врача. В нашем исследовании, несмотря на дополнительные расходы применения фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут для больных АГ с метеочувствительностью, отражены позитивные лечебные результаты. Одним из важных показателей эффективности фармакотерапии являлось достижение целевого уровня АД, что составило в IA подгруппе 86,3%, восстановление вегетативного баланса, коррекции психоэмоционального статуса и активации функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Полученные нами результаты оправдывают дополнительные расходы и подтверждают эффективность подхода к лечению АГ с метеочувствительностью. Снижение частоты визитов к врачу и частоты вызовов неотложной медицинской помощи значимо отражаются на расходы здравоохранения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутый успех в развитии кардиологии, на протяжении последних десятилетий ведущей причиной смертности во всех странах мира остаются кардиоваскулярные болезни. Учитывая большой арсенал гипотензивных средств и важность значения актуальности здорового образа жизни, успешное лечение АГ в настоящее время остается сложной задачей кардиологии (Агеев Ф.Т., 2023; Кобалава Ж.Д., 2022).

В лечении и профилактике осложнений АГ необходимо отметить особое значение воздействия климатических факторов на физическое и психоэмоциональное состояние. Лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями более чувствительны к изменениям метеорологических условий, что связано с адаптацией к различным климатическим изменениям.

В настоящее время нет рекомендаций о фармакологической коррекции метеочувствительности у больных АГ. В связи с высоким числом больных, реагирующих на изменения погодных факторов, оценка эффективности фабомотизола дигидрохлорида в комплексной гипотензивной терапии у метеочувствительных лиц в амбулаторных условиях является актуальной.

Данное исследование продемонстрировало, что подавляющее большинство больных – это лица с артериальной гипертензией со второй стадией. Сравнительный анализ рандомизированных исследований клинических и гемодинамических показателей у больных АГ, выявил более яркие изменения в сравнении с лицами без метеочувствительности, что указывает на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и требует профилактической коррекции.

В рамках научной работы определено, что сезонные колебания метеорологических факторов оказывают значимое влияние на частоту обострений АГ и высокую обращаемость за неотложной медицинской помощью.

Дополнительное применение фабомотизола дигидрохлорида в дозе 50мг/сут к гипотензивной терапии у лиц АГ с метеочувствительностью способствовало значительному уменьшению вариабельности артериального давления,

достижению целевого уровня АД и уменьшению риска поражения органов-мишеней. В ходе исследования не выявлено клинических взаимодействий фабомотизола дигидрохлорида с гипотензивными препаратами, установлено отсутствие побочных действий и синдрома «отмены». Также следует отметить финансовую доступность препарата на фармакологическом рынке.

## 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 В. de Rudder для подбора эффективной гипотензивной терапии.

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АМо – амплитуда моды

ВР – вариационный размах

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГМА – геомагнитная активность

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИН – индекс напряжения

ИПЗ – интегральный показатель здоровья

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка

МНН – международное непатентованное название

Мо – мода

МЧ – метеочувствительность

ПАРС – показатель активности регуляторных систем

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

УФВ – уровень физических возможностей

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФРНС – функциональные резервы нервной системы

PNN50 – степень преобладания парасимпатического звена

SDNN – суммарный эффект регуляции кровообращения

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ааньев, В.Н. Холодовая адаптация и адренорецепторы / В.Н. Ааньев // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 11. – С. 8–11.
2. Авакян, О.М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов / О.М. Авакян; – Москва: Медицина, 1988. – 256с.: ил.; ISBN 5-225-00100-9. – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.
3. Агаджанян, Н.А. Магнитное поле Земли и организм человека / Н.А. Агаджанян, И.И. Макарова // Экология человека. – 2005. – № 9. – С. 3–9.
4. Агаджанян, Н.А. Нормальная физиология: учебник / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2012. – 530с. – ISBN 978-5-9986-0086 – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.
5. Агеев, Ф.Т. Клиническая эффективность и переносимость антигипертензивной терапии фиксированным и комбинациями телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике по данным наблюдательного исследования ON TIME / Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 638-647.
6. Актуальные проблемы медицинской климатологии в совершенствовании санаторно-курортной помощи / В.И. Мизин, В.В. Ежов, А.М. Ярош [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 110.
7. Амлаев, К.Р. Методы определения уровня и причины снижения приверженности лечению / К.Р. Амлаев, З.Д. Махов, А.А. Койчурев // Вестник Ставропольского государственного университета. – 2012. – №.3. – С. 223–233.
8. Артемова, Н.М. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике / Н.М. Артемова, И.В. Везенова, А.В. Соколов // – 2012. – С. 22.
9. Баев, О.А. Адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы организма учащихся / О.А. Баев // Научный вестник ГОУ ЛНР «Луганский национальный аграрный университет». – 2018. – № 3. – С. 108–116.

10. Баженов, А.А. Влияние гелиогеофизических факторов на здоровье человека / А.А. Баженов, А.С. Аверина, М.В. Прикоп // Бюллетень ВСНЦ СО РАН. – 2016. – № 6. – С. 125– 129.

11. Биккинина, Г.М. Состояние вегетативной нервной системы, психоэмоционального статуса и пути оптимизации комплексной терапии больных поллинозом: специальность 14.03.06. Кардиология: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Биккинина Гузель Минираисовна // ФГАОУ ВО БГМУ Минздрава России. – Уфа, 2001. – 13с.

12. Бобина, И.В. Влияние метеорологических факторов на частоту обострений артериальной гипертензии / И.В. Бобина, О.О. Кобзева // Известия алтайского государственного университета. – 2010. – № 3-1. – С. 13-16.

13. Бочкарев, М.И. Терморегуляция организма при холодových воздействиях / М.И. Бочкарев // Журнал медико-биологических исследований. – 2015. – № 1. – С. 5-15.

14. Бреус, Т.К. Магнитный фактор солнечно-земных связей и его влияние на человека: физические проблемы и перспективы / Т.К. Бреус, В.Н. Бинги, А.А. Петрукович // УФН. – 2016. – Т. 186, № 5. – С. 568-576.

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

16. Вардикян, А.Г. Применение Афобазола у больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью / А.Г. Вардикян // «Неделя науки-2020» Материалы международного молодежного форума. – Нур-Султан, 2020. – С. 91.

17. Вариабельность артериального давления у метеочувствительных больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Э.А. Щербань, Р.М. Заславская, С.И. Логвиненко [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2017. – № 26. – С. – 5-20.

18. Василенко, А.М. Физические методы профилактики и коррекции метеопатических реакций (обзор) / А.М. Василенко, Л.Г. Агасаров, М.М. Шарипова

// Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – № 93 (5). – С. 58-65.

19. Васин, В. А. Некоторые особенности изучения связи сердечно-сосудистых заболеваний с экологическими и метеорологическими факторами на низкогорных курортах России / В.А. Васин, Н.В. Ефименко, Л.И. Жерлицина // Врач скорой помощи. – 2009. – № 5. – С. 61-63.

20. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией / А.Г. Полупанов, Н.Б. Ческидова, Т.А. Романова, А.С. Джумагулова // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 2. – С. 113-119.

21. Владимирский, Б.В. Космическая погода и биосфера: История исследований и современность / Б.В. Владимирский // – Москва: ЛЕНАНД, 2017. – 112с.: ил.; ISBN 978-5-9710-3120-8. – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.

22. Влияние глобального изменения климата на формирование региональных особенностей погоды в московском мегаполисе / А.И. Уянаева, И.В. Погонченкова, Ю.Ю. Тупицына [и др.] // Московская медицина. – 2019. – Т. 6, № 34. – С. 99.

23. Влияние климата на функцию внешнего дыхания здорового населения г. Владивостока и больных с бронхолёгочной патологией / Л.В. Веремчук, Е.Е. Минеева, Т.И. Виткина, Т.А. Гвозденко // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97(5). – С. 418 - 423.

24. Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.Д. Смирнова, Г.Г. Коновалова, А.К. Тихазе [и др.] // Кардиологический вестник. – 2013. – № 1. – С. 18-22.

25. Влияние температурных факторов внешней среды на состояние регуляторных систем организма / Т.С. Шептикина, Н.И. Иванась, Н.Н. Сентябрев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 55-63.

26. Водолажская, М.Г. Отзывчивость мозга Homo Sapiens к направлению ветра и другим ординарным метеорологическим факторам / М.Г. Водолажская, Г.И. Водолажская // В сборнике: Экология: рациональное природопользование и

безопасность жизнедеятельности. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, с международным участием. Адыгейский государственный университет. – Майкоп, 2017. – С. 26-31.

27. Водолажский, Г.И. Церебральная метеочувствительность здоровых взрослых. Гендерный аспект / Г.И. Водолажский, М.Г. Водолажский // Материалы международной научной конференции, посвящённой к 75-летию АГУ «Механизмы функционирования нервной, эндокринной и висцеральной систем в процессе онтогенеза». – Майкоп, 2015. – С. 201-205.

28. Голубьев, С.А. Фиксированные лекарственные комбинации в лечении артериальной гипертензии: фармакоэкономические и организационные аспекты / С.А. Голубьев // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – № 5. – С. 17-23.

29. Горбунов, М.М. Основные физиологические механизмы и адаптационные реакции при закаливании организма в условиях холодного климата / М.М. Горбунов, Н.В. Коршунова, О.В. Юрченко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 77. – С. 107-115.

30. Григорьев, А.И. Здоровье населения России: влияние окружающей среды в условиях изменяющегося климата / А.И. Григорьев; – Москва: Наука, 2014. – 428с.: ил.; ISBN 978-5-02-036624-4. – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.

31. Григорьев, К.И. Проблема повышенной метеочувствительности у детей и подростков / К.И. Григорьев, Е.Л. Поважная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 84-90.

32. Гридина, С.А. Фармакоэкономическая оценка эффективности различных вариантов комплексной антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска / С.А. Гридина, С.В. Поветкин // Фарматека. – 2015. – № 3. – С. 29-31.

33. Груздев, А.Ю. Влияние климатических условий на организм человека / А.Ю. Груздев, М.Ю. Яковлев, А.В. Датий // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – № 3. – С. 25-28.

34. Губарева, И.В. Стратегии комбинированной терапии артериальной гипертензии: фокус на воспаление / И.В. Губарева // Поликлиника. – 2023. – №2. – С. 51-54.

35. Дмитриев, А.В. Оценка влияния физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы и вегетативного баланса у больных артериальной гипертензией на поликлиническом этапе реабилитации: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дмитриев Алексей Валерьевич; ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. – Уфа, 2108. – 75с.

36. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 785.

37. Заславская, Р.М. Влияние адаптогенов на гемодинамику метеочувствительных больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, С.И. Логвиненко // Научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – № 10. – С. 25-27.

38. Иванова, Е.С. Проявления метеочувствительности у лиц с мягкой артериальной гипертензией / Е.С. Иванова, А.И. Уянаева, Ф.Ю. Мухарлямов // Физиотерапевт. – 2012. – № 3. – С. 9-16.

39. Использование климатоландшафтотерапии в профилактике метеопатических реакций у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией, ассоциированной цереброваскулярной недостаточностью с профессионально обусловленными дизадаптозами / Л.И. Жерлицина, Н.П. Поволоцкая, И.Р. Кубанова // Современные вопросы биомедицины. – 2018. –Т. 2, № 4. – С. 103-118.

40. Карлыев, К.М. Физиология адаптационных процессов / К.М. Карлыев; – Москва: Наука, 1986. – 635с.: ил.; ISBN – отсутствует. – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.

41. Карпин, В.А. Клиническое течение артериальной гипертензии в экологических условиях урбанизированного Севера / В.А. Карпин, О.И. Шувалова, А.Б. Гудков // Экология человека. – 2011. – № 10. – С. 48-52.

42. Кахраманова, С.М. особенности изменения гемодинамики и вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью в зависимости от метеорологической и геомагнитной активности / С.М. Кахраманова // Американский научный журнал. – 2017. – № 1. – С. 28-32.

43. Кильдебекова, Р.Н. Влияние метеорологических факторов на частоту обострений артериальной гипертензии в г. Уфа / Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: Материалы 81-ого международного медицинского конгресса молодых ученых / Р.Н. Кильдебекова, А.Г. Вардикян // Донецк. – 2019. – С. 434.

44. 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.

45. Киреев, С.С. Гендерно-климатические особенности обращаемости населения за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии / С.С. Киреев, А.Р. Токарев, Т.В. Малыченко // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2015 – С. 189.

46. Кисляк, О. А. Коррекция симптомов метеочувствительности у пациентов с артериальной гипертензией / О.А. Кисляк, Т.Б. Касатова, С.Л. Постникова // Терапия. – 2018. – № 6. – С. 111-120.

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

48. Кобалава, Ж.Д. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций азилсартана медоксомила/хлорталидога и



лозартана/гидрохлортиазида у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса / Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова, Х.М. Гудиева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т.18, № 2. – С.127-134.

49. Ковригин, И.С. Оценка комплаентности у молодых пациентов артериальной гипертензией через 6 месяцев динамического наблюдения на фоне приеме АГТ / И.С. Ковригин, Д.С. Каскаева // Новая наука: от идеи к результату. – 2016. – № 66. – С. 9-12.

50. Корнеева, А.Я. Психофизиологические и психологические индикаторы метеочувствительности трудоспособного возраста крайнего севера / А.Я. Корнеева, Г.Н. Симонова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. – Т. 15, №2. – С. 388-391.

51. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе / Р.И. Ягудин, В.Г. Серпик, В.В. Бабий [и др.] // Фармакоэкономика. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 5-10.

52. Курбанова, И.М. Ксерологические аспекты обострения гипертонической болезни в прибрежном городе Махачкале / И.М. Курбанова, М.Т. Кудаев // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2012. – № 6. – С. 85-91.

53. Кучеренко, К.Н. Клинико-физиологический анализ адаптационного статуса системы кровообращения и рисков кардиоваскулярной патологии при различной выраженности коронарного поведения типа А / К.Н. Кучеренко, В.И. Беляков // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2018. – № 1. – С. 102-110.

54. К фармакологии Афобазола / Ф.Г. Разумная, Ф.Х. Камилов, О.М. Капулер [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 848-855.

55. Лопатин, А.Б. Теоретические основы адаптации и механизмов с обеспечением / А.Б. Лопатин // Научное образование. Медицинские науки. – 2016. – № 5. – С. 63-71.

56. Мачильская, О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы) / О.В. Мачильская // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 3. – С. 55-65.

57. Мазурин, А.В. Метеопатология у детей / А.В. Мазурин, К.И. Григорьев. – Москва: Медицина, 1990. – 144с. – ISBN 5-225-01175-0. – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.

58. Медведев, А.А. Особенности и механизмы температурной чувствительности (обзор) / А.А. Медведев, Л.В. Соколова // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 92-105.

59. Мелатонин в комплексном лечении метеочувствительных больных артериальной гипертензией / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, М.М. Тейбллом [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – № 15. – С. 14-19.

60. Меньщикова, Е.Б. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 174-180.

61. Метеокорректирующее действие физических и бальнеологических факторов у пациентов с заболеваниями суставов / И.В. Погонченкова, А.И. Уянаева, Ю.Ю. Тупицына [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2022. – № 99(4). – С. 5-12.

62. Метеочувствительность как фактор риска острых кардиоваскулярных заболеваний / В.О. Корсак, О.Е. Терехова, Е.А. Капшук [и др.] // Бюллетень медицинских интернет – конференций. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 17-18.

63. Метеочувствительность у больных артериальной гипертензией: проявления и предикторы / М.Д. Смирнова, И.В. Баринаева, Н.В. Агеева [и др.] // Кардиологический вестник. – 2018. – Т.13, № 4. – С. 23-29.

64. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. / М.Д. Машковский; – Москва: Новая волна, 2012. – 74с.: ил.; ISBN 978-5-7864-0345-0. – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.

65. Наумов, Д.Е. Термочувствительные ионные каналы TRPM8 (обзор литературы) / Д.Е. Наумов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 42. – С. 89-96.

66. Недогода, С.В. Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов / С.В. Недогода, А.В. Сабанов, О.И. Бычкова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(4). – С. 37-76.

67. Нервно-психическое состояние больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью / Р.Н. Кильдебекова, А.Г. Вардикян, Г.М. Биккинина [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 2, № 78. – С. 165-168.

68. Николаев, Н.А. Прогноз приверженности больных артериальной гипертензией к постоянной лекарственной терапии / Н.А. Николева, Ю.П. Скриденко, В.В. Жеребилов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №11(1). – С. 47-50.

69. Оптимизация лечения больных с артериальной гипертензией в крупном промышленном городе (на примере города Красноярска) / Д.С. Каскаева, И.С. Ковригин, М.М. Петрова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – Т. 136, № 3. – С. 137-143.

70. Основные направления профилактики повышенной метеочувствительности и лечения метеозависимых пациентов / Н.М. Колягина, Т.А. Бережнова, О.В. Клепиков [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – №. 11. – С. 45-48.

71. Особенности индивидуальных реакций сердечно-сосудистой системы здоровых людей на изменения метеорологических факторов в широком диапазоне температур / Т.А. Зенченко, А.Н. Скавуляк, Н.И. Хорсева [и др.] // Известие физики атмосферы и океана. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 22–43.

72. Остроумова, О.Д. Фармакоэкономические аспекты лечения эссенциальной артериальной гипертензии / О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев // Российский медицинский журнал. – 2020. – № 19. – С. 866.

73. Отклик биологических систем на геомагнитные возмущения / А.А. Баженов, М.В. Прикоп, А.С. Аверина [и др.] // Акт научной биомедицины. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 126-131.

74. Оценка риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с клинически проявляющейся артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка по алгоритму HFA-PEFF / Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова, Х.М. Гудиева и др. // Кардиология. – 2023. – 63, №2. – С.3-10.

75. Пальман, А.Д. Мелатонин и артериальная гипертензия / А.Д. Пальман, С.И. Рапопорт // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 22. – С. 64-71.

76. Патент. RU 2769686 C1 Российская Федерация, МПК А61К31/4184 А61Р9/12. Средство для коррекции метео- и магниточувствительности у пациентов с артериальной гипертензией / Р.Н. Кильдебекова, А.Г. Вардикян, Г.М. Биккинина; заявители и патентообладатели Кильдебекова Раушания Насгутдиновна (RU), Вардикян Ася Гарегиновна (RU), Биккинина Гузель Минираисовна (RU) - № 2021119091/049040192; заявл.2021.06.29; опубл. 2022.04.05.

77. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии у больных с нарушением сна / Н.В. Резова, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 49-51.

78. Перспективы исследований влияния метеорологических и геомагнитных параметров на заболеваемость и смертность населения / И.П. Бобровницкий, С.Н. Нагорнев, М.Ю. Яковлев [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 11. – С. 1064-1067.

79. Пименова, Л.Е. Глобальное изменение климата: причины и последствия / Л.Е. Пименова // Научный журнал «Меридиан». – 2020. – Т. 3, № 37. – С. 510-512.

80. Показатели смертности от болезней органов кровообращения в зависимости от среднегодовой температуры и географической широты проживания в РФ / В.И. Хаснулин, В.В. Гафаров, М.И. Воевод [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 6. – С. 255-259.

81. Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 42-60.

82. Применение методических подходов космической медицины в гигиене. В сборнике: Космос и цивилизация: прошлое, настоящее, будущее / Д.О. Ластков, М.И. Ежелева, А.А. Болотов [и др.] // Материалы I международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 88.

83. Прогноз низкой приверженности к терапии у пациентов с артериальной гипертонией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи / М.В. Моисеева, И.А. Викторова, Д.И. Трухан [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, №3 – С.16-19.

84. Разработка информационных систем анализа риска развития распространенных неинфекционных заболеваний на основе оценки функциональных резервов организма / И.П. Бобровницкий, С.Н. Нагорнев, Соколов А.В. [и др.] // Российский журнал восстановительной медицины. – 2017. – № 2. – С. 39-53.

85. Рапопорт, С. И. Мелатонин как один из важнейших факторов воздействия слабых естественных электромагнитных полей на больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца / С.И. Рапопорт, Т.К. Бреус // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 89, № 3. – С. 9–14.

86. Рапопорт, С.И. Хронобиология и хрономедицина / С.И. Рапопорт, В. А. Фролова, Л. Г. Хетагуровой. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2012. – 480с. – ISBN 978-5-8948-1892-4. – Текст: непосредственный.

87. Рахманин, Ю.А. Научные и организационно-методологические основы интеграции медицины окружающей среды как нового направления профилактического здравоохранения / Ю.А. Рахманин, И.П. Бобровницкий // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 10. – С. 917-921.

88. Ревич, Б.А. Волны холода в южных городах европейской части России и преждевременная смертность населения / Б.А. Ревич, Д.А. Шапошников // Проблемы прогнозирования. – 2016. – № 2. – С. 125-131.

89. Ревич, Б.А. Новая эпидемиологическая модель по оценке воздействия аномальной жары и загрязненного атмосферного воздуха на смертность населения (на примере Москвы 2010 г.) / Б.А. Ревич, Д.А. Шапошников, Г.А. Першаген // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 5. – С. 29-33.

90. Ревич, Б.А. Особенности воздействия волн холода и жары на смертность в городах с резко-континентальным климатом / Б.А. Ревич, Д.А. Шапошников // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 2. – С. 84-90.

91. Российские клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2020. Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С.149-218.

92. Ротарь, О.П. Приверженность к лечению артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19 / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова, В.Н. Солнцев // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (3). – С. 98-108.

93. Садырова, М.А. Улучшение качества оказываемой медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца в условиях первичного звена здравоохранения / М.А. Садырова, А.В. Якушева, Р.В. Якушев // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 92-93.

94. Салтыкова, М.М. Основные физиологические механизмы адаптации человека к холоду / М.М. Салтыкова // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 2. – С. 128-151.

95. Свищенко, Е.П. Психиатрия. Опыт применения Афобазола у пациентов с гипертонической болезнью и тревожными расстройствами (расширенный реферат) / Е.П. Свищенко, О.В. Гулкевич // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. – № 1. – С. 56-60.

96. Сезонная динамика показателей гормонального и углеводного обмена у женщин в различные фазы менструального цикла / И.В. Радыш, Т.В. Коротеева, В.И. Торшин [и др.] // Экология человека. – 2010. – № 12. – С. 23-26.

97. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертонией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах российской федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов / М.И. Смирнова, В.М. Горбунов, Д.А. Волков // Профилактическая медицина. – 2015. – № 6. – С. 78-86.

98. Смирнова, М.Д. Использование милдроната для улучшения адаптации больных со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений к аномальным климатическим условиям (воздействию жары) / М.Д. Смирнова, О.Н. Свирида, М.В. Виценья // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 186–193.

99. Смирнова, М.Д. Сердечно-сосудистые осложнения во время аномальной жары 2010 г. - прогностические факторы развития / М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев, Т.В. Фофанова // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 157-158.

100. Соколов, А.В. Современный подход к оценке результатов реабилитационного лечения больных гипертонической болезнью / А.В. Соколов, А.В. Стома // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2006. – № 4. – С. 75-81.

101. Солнцева, А.А. Инверсия электрического поля атмосферы как фактор метеопатизма / А.А. Солнцева // В книге: Современные проблемы экологии Доклады XVI Международной научно-технической конференции. Под общей редакцией В.М. Панарина. – 2016. – С. 47-49.

102. Состояние гемодинамики пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на фоне традиционной терапии в сочетании с мелотонином / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, С.И. Логвиненко [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2015. – № 22 (219). – С. 33-38.

103. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей у жителей Европейского Севера и Северо-Востока России / И.В. Суханова, А.Л. Вдовенко, А.Л. Максимов [и др.] // Экология человека. – 2014. – № 10. – С. 3-11.

104. Сулейманов, С.Ш. Фармакоэкономические аспекты эффективности генериков эналаприла в лечении больных с артериальной гипертензией / С.Ш. Сулейманов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2015. – № 4. – С. 262.

105. Сычев, Д.А. Клиническая фармакология практикум: учебник / Д.А. Сычев, Л.С. Долженкова, В.К. Прозорова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 200 с. – ISBN 978-5-9704-1838-3. – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.

106. Татарников, М.А. Управление качеством медицинской помощи. Системы менеджмента качества / М.А. Татарников, В.А. Полесский // Главврач. – 2017. – № 3. – С. 42-63.

107. Трубачева, И.А. Десятилетний итог работы группы эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний отделения амбулаторной и профилактической кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН / И.А. Трубачев, О.А. Перминова // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 4. С. 58-62.

108. Тягунин, А.В. Исследования влияния изменения атмосферного давления на температуру тела человека / А.В. Тягунин, В.А. Мишукова // Вестник науки и образования. – 2018. – Т. 2, № 6 – С. 6-11.

109. Ушаков, И.Б. Воздействие факторов внешней среды на здоровье человека: методы оценки и профилактики заболеваний / И.Б. Ушаков, И.П. Бобровницкий // Российский журнал восстановительной медицины. – 2016. – № 2. – С. 3-31.

110. Уянаева, А.И. Современные технологии оценки климата и погоды для медико-метеорологического прогнозирования / А.И. Уянаева, М.А. Рассулова, Г.А. Максимова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95, № 2. – С. 134.

111. Фармакоэкономический анализ антигипертензивных препаратов, применяемых для оптимизации уровня артериального давления у лиц молодого возраста / И.С. Ковригин, М.М. Петрова, Д.С. Каскаева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 30-36.



112. Федосова, А.А. Терморегуляционная вазомоторная активность у людей с различной восприимчивостью к холоду / А.А. Федосова, Л.И. Герасимова-Мейгал // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. "Медико-биологические науки". – 2016. – № 2. – С. 51-58.

113. Хаснулин, В.И. Роль патологической метеочувствительности в развитии артериальной гипертензии / В.И. Хаснулин, Е.В. Севостьянова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1. – С. 92-101.

114. Хронобиологическая характеристика ритмов артериального давления у больных артериальной гипертензией: десинхронизация как фактор формирования болезней в условиях вахты на Крайнем Севере / Л.И. Гапон, Н.П. Шуркевич, Д.Г. Губин. [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 3. – С. 54-60.

115. Черняк, Е.С. Метеочувствительность как проявление индивидуальной чувствительности организма к погодным условиям / Е.С. Черняк // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 2. – С.76.

116. Чижевский, Л.Л. Темное эхо солнечных бурь / Л.Л. Чижевский; – Москва: Мысль, 1976. – 348с.: ил.; ISBN 978-00-1320718-0. – Текст: непосредственный.

117. Чижевский, Л.Л. Физические факторы исторических процессов / Л.Л. Чижевский; – Калуга: Калуга-Марс, 1924. – 74с.: ил.; ISBN 978-5-413-02016-6. – Текст: непосредственный<sup>1</sup>.

118. Чумакова, Е.А. Оценка эффективности применения терапии Афобазолом в комплексном лечении больных артериальной гипертензией / Е.А. Чумакова, Н.И. Гапонова, Т.Н. Березина // Клиника и фармакотерапия. – 2014. – Т. 2, № 106. – С. 89-95.

119. Чухловина, М.Л. Роль артериальной гипертензии в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности / М.Л. Чухловина, С.Е. Медведев // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 505-514.

120. Щутов, А.Б. Роль центрального и автономного контуров в регуляции сердечного ритма при выполнении ортостатической пробы / А.Б. Щутов, А.А. Мацканюк, К.В. Корней // Инновационная наука. – 2020. – № 6. – С. 147-157.

121. Элтацин как метеопротектор для пожилого и среднего возраста больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, М.М. Тайблум [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – № 4. – 85-90.

122. Эффективность антигипертензивной терапии по результатам программы КОНСАНАНС. Только ли достижение целевого уровня артериального давления? / Ю.М. Лопатин, И.И. Шапошник, С.В. Недогада и др. // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т.29, № 4. – С.419-431.

123. Эффективность комбинированной с анксиолитиком антигипертензивной фармакотерапии у больных с артериальной гипертензией и тревожным расстройством / Д.В. Ковалев, В.В. Скибицкий, А.Н. Курзанов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 99-104.

124. 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. Электрон: науч. Журнал. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30023> (дата обращения 11.04.2021).

125. Яковлев, М.Ю. Анализ основных проявлений метеопатических реакций больных / М.Ю. Яковлев, А.Д. Фесюн, А.В. Датий // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – Т. 1, № 89. – С. 93-94.

126. Activation of Sigma Receptors with Afobazole Modulates Microglial, but Not Neuronal, Apoptotic Gene Expression in Response to Long-Term Ischemia Exposure / A.A. Behensky, C. Katnik, H. Yin [et al.] // Frontiers in Neuroscience – 2019. – Vol.15, № 13. – P. 1-14.

127. Aging and Thermoregulatory Control: The Clinical Implications of Exercising under Heat Stress in Older Individuals / Balmain B.N., Sabapathy S., Louis M. [et al.] // BioMed Research Internacional – 2018. – Vol. 6. – P. 1-12.

128. Analitis, K. Effects of Cold Weather on Mortality: Results From 15 European Cities Within the PHEWE Project / K. Analitis // *American Journal Epidemiology*. – 2008. – Vol. 168. – P. 1397-1408.
129. An 18-year data-linkage study on the association between air pollution and acute limb ischemia / C.A. Fitton, B. Cox, J.D. Chalmers [et al.] // *Vasa*. – 2021. – Vol. 50 (6). – P. 462-467.
130. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021 / H. Al Ghorani, F. Götzinger, M. Böhm [et al.] // *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases* – 2022. – Vol. 32 (1). – P. 21-31.
131. Assessing heat-related health risk in Europe via the Universal Thermal Climate Index (UTCI) / C. Di Napoli, F. Pappenberger, H.L. Cloke [et al.] // *International Journal of Biometeorology*. – 2018. – Vol. 62 (7). – P. 1155-1165.
132. Association of Urinary Sodium Excretion and Left Ventricular Hypertrophy in People with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study / J. Liu, X. Yang, P. Zhang [et al.] // *Frontiers in Endocrinology* – 2021. – Vol. 12. – P. 1-9.
133. Calleja-Agius, J. The effect of global warming on mortality / J. Calleja-Agius, K. England, N. Calleja // *Early Human Development* – 2021. – Vol. 155. – P. 105-222.
134. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease / N. Kaesler, A. Babler, J. Floege [et al.] // *Toxins*. – 2020. – Vol. 12 (3). – P.161.
135. Cardiovascular mortality during heat waves in temperate climate: an association with bioclimatic indices / N. Shartova, D. Shaposhnikov, P. Konstantinov [et al.] // *International Journal Environmental Health Research*. – 2018. – Vol. 28 (5). – P. 522-534.
136. Chakrabarty, M. The measurement of blood pressure in winter season and its co-relation with blood pressure after cold exposure in summer season: a cross-sectional study in Gauhati medical college and hospital, Guwahati, Assam, India / M. Chakrabarty, B. Bora // *International Journal of Research in Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 5 (7). – P. 3111-3113.

137. Chaperone Sigma1R mediates the neuroprotective action of afobazole in the 6-OHDA model of Parkinson's disease / M.V. Voronin, I.A. Kadnikov, D.N. Voronkov [et al.] // Scientific reports – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 17-20.

138. Chetty, R.R. Electrocardiogram (ECG) Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy and its Associations in Patients Living with Diabetes. Indian / R.R. Chetty, S. Pillay // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism – 2022. – Vol. 26, №5. – P. 465-470.

139. Climate change will affect global water availability through compounding changes in seasonal precipitation and evaporation / G. Konapala, A.K. Mishra, Y. Wada [et al.] // Nature Communications. – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 30-44.

140. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community / M. A. Weber [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2014. – Vol. 16 (1). – P. 14-26.

141. Coordinated changes across the O<sub>2</sub> transport pathway underlie adaptive increases in thermogenic capacity in high-altitude deer mice / K.B. Tate, O.H. Wearing, C.M. Ivy [et al.] // The Royal Society publishing. Proceedings B. – 2020. – Vol. 287. – P. 1-9.

142. Costello, H.M. Circadian Rhythm, Clock Genes, and Hypertension: Recent Advances in Hypertension / H.M. Costello, M.L. Gumz // Hypertension. – 2021. – Vol. 78 (5). – P. 1185-1196.

143. Current and Potential Future Seasonal Trends of Indoor Dwelling Temperature and Likely Health Risks in Rural Southern Africa / T. Kapwata, M. T. Gebreslasie, A. Mathee [et al.] // International Journal Environmental Research and Public Health. – 2018. – Vol. 15 (5) – P. 952.

144. Deferred Administration of Afobazole Induces Sigma1R-Dependent Restoration of Striatal Dopamine Content in a Mouse Model of Parkinson's Disease / I.A. Kadnikov, E.R. Verbovaya, D.N. Voronkov [et al.] // International Journal Molecular Sciences – 2020. – Vol. 21. – P. 7620.

145. Dependence of subarachnoid hemorrhage on climate conditions: a systematic meteorological analysis from the dusseldorf metropolitan area / K. Beseoglu, D. Hanggi, W. Stummer [et al.] // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 62 (5). – P. 1033–1038.

146. Direct and seasonal legacy effects of the 2018 heat wave and drought on European ecosystem productivity / A. Bastos, P. Ciais, P. Friedlingstein [ et al.] // *Science Advances*. – 2020. – Vol. 6 (24). – P. 1-13.

147. Does Particulate Matter Modify the Short-Term Association between Heat Waves and Hospital Admissions for Cardiovascular Diseases in Greater Sydney, Australia / M. Parry, D. Green, Y. Zhang [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – Vol. 16 (18). – P. 1–16.

148. Ecology of the cardiovascular system: Part II - A focus on non-air related pollutants / J.F. Argacha, T. Mizukami, T. Bourdrel [et al.] // *Trends Cardiovascular medicine*. – 2019. – Vol. 29 (5). – P. 274-282.

149. Effects of moderate strength cold air exposure on blood pressure and biochemical indicators among cardiovascular and cerebrovascular patients / X. Zhang, S. Zhang, C. Wang [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2014. – Vol. 11 (3). – P. 72-87.

150. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease / T. Kondo, Y. Nakano, S. Adachi [et al.] // *Circulation Journal*. – 2019. – Vol. 83 (10). – P. 1980-1985.

151. Effects of weather and heliophysical conditions on emergency ambulance calls for elevated arterial blood pressure / J. Vencloviene, R.M. Babarskiene P. Dobožinskas // *International Journal of Environmental Research and Public Health* – 2015. – Vol. 12 (3). – P. 22-38.

152. Ercan, E. Effects of aerospace environments on the cardiovascular system / E. Ercan // *The Anatolian Journal Cardiology*. – 2021. – Vol. 25. – P. 3-6.

153. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of

Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36 (10). – P. 1953–2041.

154. Geest, De B. The impact of air pollution and weather on cardiovascular events: The importance of time scale and historical air quality improvement / B. De Geest, M. Mishra // European Journal Preventive Cardiology. – 2020. – Vol. 9. – P. 9-10.

155. Genetic variation in NCAM1 contributes to left ventricular wall thickness in hypertensive families / D.K. Arnett, K.J. Meyers, R.B. Devereux [et al.] // Circulation Research. – 2011. – Vol. 108, № 3. – P. 79-83.

156. Global health and cardiovascular disease / B. R. Nascimento, L. C. Brant, D. N. Moraes [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100, № 22. – P. 1743-1749.

157. Global patterns and dynamics of climate–groundwater interactions / M.O. Cuthbert, T. Gleeson, N. Moosdorf [et al.] // International Journal of Biometeorology. – 2019. – Vol. 9. – P. 137-141.

158. Go, A.S. Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update: A Report from the American Heart Association / A.S. Go // Circulation. – 2014. – Vol. 129, №3. – P. 283-292.

159. Heiskanen, J.S. Influence of early-life body mass index and systolic blood pressure on left ventricle in adulthood - the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / J.S. Heiskanen, J.A. Hernesniemi, S. Ruuhonen // Annals of Medicine. – 2021. – Vol. 53, №1. – P.160-168.

160. Hoffmann, F. Central blood pressure and pulse wave velocity before and after six months in space / F. Hoffmann, S. Mastl, J. Tank // Proceedings of the International Astronautical Congress, IAC. – 2010. – Vol. 143. – P.2-8.

161. Honig A. Drops in Barometric Pressure Are Associated with Deep Intracerebral Hemorrhage / A. Honig // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2016. – Vol. 25, №4. – P. 872-876.

162. Huber, V. Cold-and heat-related mortality: a cautionary note on current damage functions with net benefits from climate change / V. Huber, D. Ibarreta, K. Frieler // Climate Change. – 2017. – Vol. 142. – P. 407-418.

163. Impact of weather changes on hospital admissions for hypertension / F. Bauer, J. Lindtke, F. Seibert // *Scientific Repots.* - 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1 – 8
164. Influence of geomagnetic activity and earth weather changes on heart rate and blood pressure in young and healthy population / V.A. Ozheredov, S.M. Chibisov, M.L. Blagonravov [et al.] // *International Journal of Biometeorology.* – 2017. – Vol. 61, № 5. – P. 921-929.
165. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes / C. Mancusi, R. Izzo, G. di Gioia [et al.]. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 515-526.
166. Jonsson, B. Measurement of health outcome and associated costs in cardiovascular disease / B. Jonsson // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 17. – P. 2-7.
167. Jordan, J. Arterial Hypertension / J. Jordan, C. Kurschat, H. Reuter // *Deutsches Arzteblatt International.* – 2018. – Vol. 20. – P. 557-568.
168. Kaikaew, K. Sex difference in cold perception and shivering onset upon gradual cold exposure / K. Kaikaew, S.Neggers, A.Themmen // *Journal of Thermal Biology.* – 2018. – Vol. 77. – P. 137-144.
169. Keeping older individuals cool in hot and moderately humid conditions: wetted clothing with and without an electric fan. / M.N. Cramer, M. Huang, G. Moralez // *Journal of Applied Physiology.* – 2020. – Vol. 128, № 3. – P. 604-611.
170. Kockskämper, J. Left Atrial Myocardium in Arterial Hypertension / J. Kockskämper, F. Pluteanu // *Cells.* – 2022. – Vol. 11(19). – P. 31-57.
171. Left ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment / L. Di Lullo, A. Gorini, D. Russo [et al.] // *Cardiorenal Medicine.* – 2015. – Vol. 5, №4. – P. 54-66.
172. Left ventricular myocardial mass index associated with cardiovascular and renal prognosis in IgA nephropathy / B. Sági, I. Késői, T. Vas [et al.] // *BMC Nephrology* – 2022. – Vol. 23, №1 – P. 285.
173. Long-Term Excessive Body Weight and Adult Left Ventricular Hypertrophy Are Linked Through Later-Life Body Size and Blood Pressure: The Bogalusa Heart Study

/ H. Zhang, T. Zhang, S. Li // *Circulation Researct.* – 2017. – Vol. 120, №10. – P. 1614-1621.

174. Magnesium and Hypertension: Decoding Novel Anti-hypertensives / N. Patni, M. Fatima, A. Lamis [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol.14, №6. – P. 1-12.

175. Marti-Soler, H. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations / H. Marti-Soler // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 24. – P. 1-13.

176. May Measurement Month 2017 in Russia: hypertention treatment and control – Europe. / O. Rotar, A. Konradi, E. Shlyakhto [et al.] // *European Heart Journal Supplements.* 2019. – Vol. 21. – P. 1-5.

177. McCarthy, M. Rural West has highest rate of cold related deaths in US, CDC report shows / M. McCarthy // *BMJ.* – 2015. – Vol. 9. – P.12.

178. Melatonin treatment induces interplay of apoptosis, autophagy, and senescence in human colorectal cancer cells / Y. Hong, J. Won, Y. Lee [et al.] // *Journal of Pineal Research.* – 2014. – Vol. 56. – P. 264-274.

179. Modesti, P.A. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with tempereture and daylight hours / P.A. Modesti // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61, №4. – P. 908-914.

180. Morabito, M. Environmental Temperature and Thermal Indices: What Is the Most Effective Predictor of Heat-Related Mortality in Different Geographical Contexts? / M. Morabito // *The Scientific World Journal.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-15.

181. Nighttime mean arterial pressure is associated with left ventricular hypertrophy in white-coat hypertension / X. Yang, Y. Yuan, Q. Gou [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension.* – 2022. – Vol. 24, № 8. – P. 1035-1043.

182. Neidert, M.C. A High-Resolution Analysis on the Meteorological Influences on Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Incidence / M.C. Neidert // *World Neurosurg.* – 2017. – Vol. 98. – P. 695-703.

183. Hengel, F.E. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag / F.E. Hengel, C. Sommer, U. Wenzel // *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* – 2022. – Vol. 147, №7. – P. 414-428.



184. Nolt, J. Casualties as a moral measure of climate change / J. Nolt // *Climate Change*. – 2015. – Vol. 130. – P. 347-358.

185. Novel genetic variants contributing to left ventricular hypertrophy: the HyperGEN study / D.K. Arnett, R.B. Devereux, D.C. Rao [et al.] // *Journal Hypertension* – 2009. – Vol. 27, №8. – P. 85-93.

186. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China / L. Yang, L. Li, S. Lewington [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36, №19. – P. 78-85.

187. Passive heat therapy protects against endothelial cell hypoxia-reoxygenation via effects of elevations in temperature and circulating factors / V.E. Brunt, K. Wiedenfeld-Needham, L.N Comrada [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2018. – Vol. 596, №20. – P. 4831- 4845.

188. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension / G.P. Rossi, V. Bisogni, G. Rossitto [et al.] // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2020. – Vol. 27, №6. – P. 547-560.

189. Rakoczy, R.J. Acute Oxygen-Sensing *via* Mitochondria-Generated Temperature Transients in Rat Carotid Body Type I Cells / R.J. Rakoczy, C.M. Schiebrel, C.N. Wyatt // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-9.

190. Rana, R. The effects of chronotherapy for hypertension on cardiovascular outcomes: A commentary of current knowledge and future directions / R.R. Rana, Sunil Menon S. // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2020. – Vol. 60. – P. 20-21.

191. Sartini, A. Effect of cold spells and their modifiers on cardiovascular disease events: Evidence from two prospective studies / A. Sartini // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 218. – P. 275-283.

192. Seasonal variation in meteorological parameters and office, ambulatory and home blood pressure: predicting factors and clinical implications / G.S. Stergiou, A. Myrsilidi, A. Kollias [et al.] // *Hypertens Research*. – 2015. – Vol. 38, № 12. – P. 69-75.

193. Shaposhnikov, D.A. The influence of meteorological and geomagnetic factors on acute myocardial infarction and brain stroke in Moscow, Russia / D.A. Shaposhnikov // *International Journal of Biometeorology*. – 2014. – Vol. 58. – P. 799–808.

194. Shutov, A.B. Role of the centers of the central and independent contours in regulation of the intimate rhythm at performance of standard physical activity / A.B. Shutov, A.A Matskanjuk., C Korney // *American Scientific Journal*. – 2020. – Vol. 40. – P. 22-31.

195. Solar Activity Is Associated with Diastolic and Systolic Blood Pressure in Elderly Adults / V.A. Wang, C.L. Zilli Vieira, E. Garshick [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, №21. – P. 1-11.

196. Solar and geomagnetic activity enhance the effects of air pollutants on atrial fibrillation / C.L. Zilli Vieira, M.S. Link, E. Garshick [et al.] // *Europace*. – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. 713-720.

197. Technical Summary: Global warming of 1.5°C. An IPCC Special Report on the impacts of global warming of 1.5°C above pre-industrial levels and related global greenhouse gas emission pathways, in the context of strengthening the global response to the threat of climate change, sustainable development, and efforts to eradicate poverty / M. Allen, P. Antwi - Agyei, F. Aragon-Durand [et al.] // *Intergovernmental Panel on Climate Change*. – 2019. – Vol. (56) – P. 46.

198. The Effects of Climate Change on Cardiac Health / J. De Blois, T. Kjellstrom, S. Agewall [et al.] // *Cardiology*. – 2015. – Vol. 131 (4). – P. 209-217.

199. The relevance of HIF1A gene polymorphisms and primary hypertensive left ventricular hypertrophy in Chinese Han population / Z.L. Sheng, C.W. Ju, G.L. Yan [et al.] // *European Review for Medical Pharmacological Sciences*. – 2019. – Vol. 23, №18. – P. 1-13.

200. Tousoulis, D. Arterial hypertension: New concepts in diagnosis and treatment? / D. Tousoulis // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 61, №3. – P. 145-147.

201. Xia, H. Social Isolation, and Cardiovascular Health / H. Xia, H. Li Loneliness // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2018. – Vol. 28, № 9. – P. 837-851.