

Препараты, используемые для контроля ЧСС

Препараты	Насыщающая доза	Поддерживающая доза
Метопролол сукцинат	2,5–5 мг	200 мг 1 раз в день
Бисопролол	Не применяется	2,5–10 мг 1 раз в день
Атенолол	Не применяется	25–100 мг 1 раз в день
Пропранолол	1 мг	10–40 мг 3 раза в день
Карведилол	Не применяется	3,125–25 мг 2 раза в день
Эсмолол	50–200 мкг/кг/мин	N/A
Верапамил	5 мг	240 мг 1 раз в день
Дилтиазем	Не применяется	360 мг 1 раз в день
Дигоксин	0,5–1 мг	0,125–0,5 мг 1 раз в день
Амиодарон	5 мг/кг	100–200 мг 1 раз в день

При достижении жесткого контроля ЧСС рекомендуется проведение холтеровского мониторинга ЭКГ для выявления нарушений атрио-вентрикулярной проводимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ, 2012.
3. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: МИА, 2005.
4. Миллер О. Н., Белялов Ф. И. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 4.
5. Сыркин А. Л., Иванов Г. Г., Аксельрод А. С. и др. // Кардиология и сердечнососудистая хирургия. – 2010. – № 4. – С. 84–87.
6. Татарский Б. А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 7 (3). – С. 78–85.
7. Чазов Е. И., Голицын С. П. Руководство по нарушениям ритма сердца. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У БОЛЬНЫХ С МЕТЕОЗАВИСИМЫМИ РЕАКЦИЯМИ**

Е. Н. Ковальская, П. А. Бакумов, Е. И. Кочетова, Е. А. Зернюкова

**Кафедра профессиональных болезней
с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФУВ ВолгГМУ**

Влияние метеорологических факторов на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в частности, с АГ) сегодня является общепризнанным и основывается на большом количестве исследований. Такие изменения погоды, как резкое повышение или понижение температуры окружающей среды, колебания атмосферного давления, повышение влажности воздуха, приводят к повышению риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и повышению смертности пациентов (Keating W., et al., 2000; van Rossum C., et al., 2001; O'Neill M., et al., 2003; Kario K., 2006; Hajat S., et al., 2007).

В 2007 г. в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) впервые официально зафиксирована важная роль сезонных колебаний АД, которые во многом связаны с изменением погодных условий (Mancia G., et al., 2007; Савенков М. П. и соавт., 2008). К сожалению, в рекомендациях сезонные колебания АД рассматриваются лишь в контексте сложности диагностики АГ и необходимости более частого измерения АД, в том числе с помощью амбулаторного мониторинга.

В исследованиях R. Sega и соавт. (1998 г.) и P. Modesti и соавт. (2006 г.), на которые

ссылаются авторы рекомендаций, *повышенная вариабельность АД*, в том числе связанная с воздействием холода и жары, является неблагоприятным прогностическим фактором АД, особенно у пожилых больных.

Существует точка зрения, что метеопатические реакции и отсутствие сезонной коррекции лечения – одна из причин недостаточной эффективности терапии АД, когда трудно достичь целевого уровня АД у пациентов (Савенков М. П., 2005).

Неблагоприятное влияние метеоусловий, чаще регистрирующееся в весенний и осенний периоды, является экзогенным фактором, провоцирующим гипертонический криз (Гуревич М. А., 2004).

Отсутствием соответствующей методической базы объясняется тот факт, что до настоящего времени исследования по фармакологической коррекции метеозависимости АД практически не проводились как в рамках отдельных, так и многоцентровых исследований. Вероятно, поэтому, при всем признании, влияние метеофакторов не нашло должного отражения как в отечественных, так и зарубежных рекомендациях по лечению больных АД.

Как правило, рекомендуемые закаливание, ограничение нагрузок и активизация фармакотерапии для борьбы с резко меняющимися погодными условиями носят общий характер и на практике не дают желаемого эффекта. Знание закономерностей развития метеопатических реакций могло бы позволить своевременно скорректировать схему лечения с целью предупреждения развития гипертонических кризов, а также эффективного поддержания целевого уровня артериального давления (АД) – не выше 140/90 мм рт. ст.

Метеоиндуцированные колебания АД являются проявлением дезадаптации организма к внешним воздействиям в результате нейрогуморального дисбаланса. Воздействуя на соответствующие баро-, термо-, хемо- и другие рецепторы, метеорологические факторы вызывают активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы, изменяют выделение оксида азота (NO) и других вазоактивных эндотелиальных медиаторов, а также инициируют кальцийзависимые спастические реакции.

Лечение больных АД в нестабильных метеоусловиях должно осуществляться с помощью препаратов с комплексным механизмом действия или комбинацией лекарственных средств с различными механизмами действия.

Воздействие на симпатическую активацию при метеопатической реакции может быть реально достигнуто только при применении β -адреноблокаторов. На практике применение этих препаратов является необходимым у большого числа больных, страдающих ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. Вместе с тем применение β -блокаторов ограничивается риском развития брадикардии, бронхообструкции, сексуальной дисфункции, метаболических и других нарушений, связанных с блокадой β_2 -адренорецепторов. Разработка и внедрение в практику селективных β_1 -адреноблокаторов – метопролола и бисопролола – существенно снизило, но не исключило риск развития побочных эффектов.

Новые возможности применения β -блокаторов связывают с увеличением β_1 -селективности и присоединением дополнительного свойства расширять периферические сосуды. Первым представителем класса суперселективных β -блокаторов с вазодилаторными свойствами является препарат небиволол, который обладает почти в 300 раз большей способностью блокировать β_1 , а не β_2 -адренорецепторы. Вазодилаторные свойства препарата связывают с его способностью стимулировать синтез эндотелиального оксида азота (NO). Небиволол вызывает сбалансированные гемодинамические реакции, проявляющиеся в умеренном урежении ЧСС, уменьшении АД и преднагрузки на сердце, улучшении его насосной функции в виде увеличения фракции выброса левого желудочка.

Терапевтические преимущества небиволола были подтверждены в целой серии клинических исследований, в том числе отечественных, а также в многоцентровом исследовании SENIORS, показавшем возможность улучшения прогноза с помощью небиволола у пожилых больных с сердечной недостаточностью.

В 2007 году было проведено исследование метеопротективных свойств небиволола у больных артериальной гипертонией в срав-

нении с действием метопролола, обладающего меньшей β_1 -селективностью и не обладающего вазодилататорным действием (Савенков М. П. и соавт.). Эффективность лечения оценивалась в условиях стабильной метеоситуации, а также на фоне колебаний атмосферного давления и при перепаде температуры воздуха от 30 °С и выше (выход из помещения на улицу в морозную погоду). Оценка эффективности воздействия небиволола на метеопатические реакции проводилась на основании анализа динамики показателей суточного (СМАД) и ситуационного мониторинга АД в периоды колебаний атмосферного давления и температуры воздуха.

По данным СМАД, антигипертензивный эффект небиволола оказался на 25–30 % более выраженным по сравнению с таковым при лечении метопрололом, на фоне лечения которым произошло значительно большее урежение ритма сердца.

Еще более значимые преимущества в отношении антигипертензивной активности были выявлены у небиволола с помощью ситуационного мониторинга АД (СиМАД) в периоды резкого колебания атмосферного давления и при выходе больных из помещения на улицу в морозную погоду. Изменения показателей СиМАД при применении небиволола превосходили таковые у метопролола более чем на 50 %.

Ситуационный анализ динамики ЧСС подтвердил явное лидерство метопролола в урежении ритма сердца, однако с точки зрения коррекции метеопатических реакций это свойство вряд ли можно считать положительным, так как оно сопряжено с риском развития компенсаторной ангиоспастической реакции. Возможно, именно этой реакцией объясняется выявленная меньшая активность метопролола в предупреждении утреннего повышения АД.

Меньший пульс-урежающий эффект небиволола не сказывался на антиаритмической активности препарата. Холтеровское мониторирование у больных с желудочковой экстрасистолией показало, что в результате применения небиволола частота экстрасистолии, в том числе индуцированной метеофакторами, существенно снижалась, причем важную роль в этом процессе играло снижение АД и последующее уменьшение нагрузки на сердце.

Полученные данные позволили сделать заключение о том, что, в дополнение к антигипертензивному, антиангинальному и антиаритмическому эффекту, небиволол обладает выраженным метеопротективным действием. Это свойство может быть объяснено сбалансированным влиянием препарата на центральную и периферическую гемодинамику, улучшением работы сердца и уменьшением эндотелиальной дисфункции.

В современных рекомендациях по лечению АГ даются четкие критерии для назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет сразу воздействовать на большее количество самых различных звеньев патогенеза АГ – активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, нарушение функции эндотелия и почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки. Таким образом, именно комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени решает проблему мультифакторности артериальной гипертензии. Клиническим следствием этого является большая эффективность лечения – на 20–30 % по сравнению с монотерапией. При этом сокращается время подбора терапии и существенно повышается приверженность пациентов к лечению.

Более поздние исследования показали, что монотерапия антигипертензивными препаратами в виде приема диуретика, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента – иАПФ (лизиноприл), блокатора кальциевых каналов (амлодипин) или адреноблокатора (метопролол) обладала значимым терапевтическим действием в стабильные летние месяцы года. Частота снижения АД до целевого уровня 140/90 мм рт. ст. и ниже достигалась более чем в половине случаев.

В метеонестабильных осенних, зимних и ранних весенних периодах величина этого показателя была в 1,5–2 раза меньше. О недостаточном метеопротективном эффекте монотерапии свидетельствовали сохранявшиеся достаточно высокие коэффициенты корреляции между АД и атмосферным давлением осенью, зимой и весной со значительным снижением корреляции летом. Также была изучена эффективность комбинированного применения амлодипина (2,5–10 мг в сутки),

ГХТ (12,5 мг в сутки гипотиозида) и лизиноприла (10 мг в сутки).

Данное сочетание препаратов соответствует требованиям, предъявляемым к лекарственным комбинациям для лечения АГ: наличие разных и взаимодополняющих механизмов действия, доказанная эффективность комбинации, ее хорошая переносимость, экономичность и низкий риск побочных эффектов. Рациональность этой комбинации обусловлена взаимным потенцированием антигипертензивного действия и снижением риска побочных эффектов за счет уменьшения дозировок препаратов и их фармакодинамического взаимодействия. Примененная комбинация перекрывает большинство механизмов метеозависимости АГ за исключением воздействия на симпатическую активацию.

К преимуществам комбинации лизиноприла с амлодипином относятся также высокая сопоставимость фармакокинетических профилей препаратов, обеспечивающих 24-часовой период действия; отсутствие конкурентного метаболизма в печени, возможность дополнительного комбинирования с другими лекарственными средствами (статины, нитраты, антиагреганты и др.), гидрофильность с низкой накопительной способностью в жировой ткани и большим эффектом у тучных больных. По данным многоцентровых исследований, оба препарата относятся к средствам, улучшающим прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

Самого пристального внимания заслуживал факт снижения метеозависимости больных на фоне приема комбинированной терапии. Последнее выражалось в уменьшении частоты холодовых ангинозных приступов у пациентов с ИБС и подъемов АД, а также уменьшении более чем на 80 % коэффициента корреляции между почасовыми изменениями атмосферного и артериального давления.

Эффективность лечения лизиноприлом и амлодипином увеличивается при дополнительном назначении тиазидового диуретика. Именно эта комбинация рекомендуется для применения в сезонах с нестабильными метеорологическими условиями.

Из данных исследования следует, что в метеонестабильные периоды – осенью, зимой и весной – большинству (84 %) больных удавалось поддерживать АД на желаемом

уровне ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) при комбинированном применении трех препаратов: лизиноприла, амлодипина и диуретика, варьируя дозами препаратов и кратностью приема диуретика.

Летом практически все пациенты уменьшили интенсивность лечения без ущерба терапевтическому эффекту за счет перехода на монотерапию, уменьшения дозировок лизиноприла и амлодипина в комбинации, а также за счет перехода с ежедневного на прерывистый прием диуретика и увеличения кратности его приема.

Полученные результаты подтверждают комплексный механизм метеопатических реакций при АГ, являющихся проявлением дезадаптации к внешним воздействиям в результате нейрогуморального дисбаланса. Положительный эффект от применения амлодипина свидетельствует о ключевой роли спастических сосудистых реакций в повышении метеочувствительности больных АГ, что делает практически обязательным назначение блокаторов кальциевых каналов для профилактики метеопатических реакций.

Несомненно, важную роль в предупреждении этих реакций играет диуретическая терапия. В осеннее, весеннее и особенно зимнее время года, тем более больным пожилого возраста, показано применение тиазидовых диуретиков в антигипертензивных дозах. Вместе с тем вопрос о частоте назначения этих препаратов при условии неограниченно длительного применения должен решаться индивидуально с учетом возраста пациента, антигипертензивного эффекта, других применяющихся препаратов, риска метаболических нарушений, аритмии сердца и иных изменений, связанных с водно-электролитным дисбалансом. Длительное применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, содержащих диуретический компонент, должно осуществляться индивидуально с учетом возраста больных, тяжести АГ, особенностей метеоусловий и риска развития побочных эффектов.

Опыт лечения больных АГ в различных погодных условиях свидетельствует о том, что при выборе терапии необходимо учитывать сезонные колебания атмосферного давления, температуры и влажности воздуха. В летние, более стабильные, месяцы на фоне

увеличивающейся двигательной активности больных возможно уменьшение интенсивности фармакотерапии за счет сокращения количества антигипертензивных препаратов и/или их дозировок. В осенние, весенние и особенно зимние периоды при развитии холодной влажности и барометрической нестабильности антигипертензивная терапия должна быть максимально комплексной с применением комбинаций лекарственных средств.

Применение препаратов адаптогенного действия как дополнение к основной базисной терапии с целью профилактики и коррекции повышенной метео- и магниточувствительности пациентов возможно будет способствовать потенцированию гипотензивного и антиангинального эффектов и снизит риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Р. М. Заславской и соавт. изучены адаптогенные свойства мелатонина, мебикара, элтацина (глицин, L-глутаминовая кислота и L-цистин) с позиции их метеопротекторных свойств.

Предполагается, что симпатико-адреналовая реакция на неблагоприятные факторы погоды включает изменение эпифиза, что приводит к десинхронизации суточного ритма. Выявлено нормализующее влияние мелатонина на суточный профиль АД и суточную хроноструктуру показателей АД в виде восстановления циркадианных ритмов основных показателей гемодинамики. Включение в терапию мелаксена (пролонгированная форма мелатонина, «Unipharm, Inc.», USA) в дозе 3 мг в 22 часа, курс – 3 недели, усиливало действие

базисных средств, снижая уровень САД, ДАД, нормализуя суточный профиль АД; улучшились процессы сокращения и расслабления миокарда ЛЖ; нормализовались скоростные показатели мозгового кровотока; при этом выявлено уменьшение влияния метео- и геомагнитной активности на параметры АД и показатели эхокардиографии.

К настоящему времени установлено, что одним из проявлений метеочувствительности является метеоневроз. Включение в терапию мебикара в дозе 0,3 мг 1 таблетка 3 раза в день, курс – 3 недели, также усиливало гипотензивное действие базисной терапии, снижая уровень САД, ДАД; положительно влияло на диастолическую функцию левого желудочка; нормализовало скоростные показатели мозгового кровотока и индексы периферического сосудистого сопротивления, что сопровождалось уменьшением влияния геомагнитной активности на параметры АД и показатели эхокардиографии, уменьшением влияния метеофакторов на показатели транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга.

Антиоксидантный эффект элтацина может лежать в основе адаптогенного, метеопротективного действия препарата. Включение в терапию элтацина в дозе 220 мг 3 раза в день сублингвально усиливало гипотензивное действие основных средств, снижая уровень САД, ДАД; улучшало сократительную функцию миокарда ЛЖ; нормализовало скоростные показатели мозгового кровотока; это сопровождалось уменьшением влияния метеофакторов на параметры АД и показатели эхокардиографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнова М. Г. // *Consilium Medicum. Кардиология.* – 2011. – № 13 (10).
2. Войцеховский Д., Пападеметрио В. // *Российский кардиологический журнал.* – 2008. – № 4.
3. Заславская Р. М., Щербань Э. А., Тейблём М. М. Оптимизация лечения метео- и магниточувствительных больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с использованием адаптогенов. – М.: Медпрактика, 2012.
4. Пономарева А. И., Одноволов О. Т., Компаниец О. Г. и др. // *Consilium Medicum. Кардиология.* – 2013. – № 15 (1).
5. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // *Системные гипертензии.* – 2010. – № 3.
6. Савенков М. П. // *Consilium Medicum.* – 2005. – № 7 (5).
7. Савенков М. П., Иванов С. Н., Сафонова Т. Е. // *Трудный пациент.* – 2007. – № 5 (3).
8. Савенков М. П., Кириченко А. В., Иванов С. Н. // *Consilium Medicum. Кардиология.* – 2008. – № 10 (5).
9. Хронобиология и хрономедицина: Руководство / Под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Фролова, Л. Г. Хетагуровой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012.
10. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 28 (12).