

Фармакологическая коррекция метеопатических реакций у больных с артериальной гипертонией

М.П. Савенков, С.Н. Иванов, Т.Е. Сафонова

Кафедра клинической функциональной
диагностики ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

В настоящее время, несмотря на большое количество исследований в области фармакотерапии артериальной гипертонии, её эффективность остаётся крайне низкой. Так, в реальной практике снижение повышенного АД до целевого уровня достигается лишь у 12–30 % больных [4, 10, 13]. Проведённый нами анализ результатов обследования более 500 больных позволил выявить целый ряд причин, объясняющих недостаточную эффективность лечения АГ [8]. Среди этих причин особое место занимают метеозависимость АГ и отсутствие сезонной коррекции лечения.

По современным представлениям, реакция считается «метеопатической», если она развивается в ответ на неблагоприятные для привычного климата погодно-метеорологические изменения, в виде активации скрытых патологических процессов либо обострения хронических заболеваний. Признаками метеопатических реакций являются одновременность и массовость развития, кратковременность, стереотипность и метеотропность возникающих проявлений. Медикаментозную терапию метеопатической реакции предлагается проводить как обострение заболевания начиная за один-два дня до изменения погоды с учётом количественно-качественных характеристик погоды и больного [2]. Теоретически приведённые положения могут быть в полной мере отнесены к артериальной гипертонии, как правило «обостряющейся» при резких колебаниях атмосферного давления, температуры и влажности воздуха. Метеоиндуцированные колебания АД являются проявлением дезадаптации организма к внешним воздействиям в результате нейрогуморального дисбаланса. Несмотря на различную и, к сожалению, в большинстве случаев неизвестную (эссенциальную) природу этого дисбаланса, его общая структура при АГ и пути медикаментозной коррекции в целом являются ясными.

Воздействуя на соответствующие баро-, термо-, хемо- и другие рецепторы, метеорологические факторы вызывают активацию симпатической (СНС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем, изменяют выделение оксида азота (NO) и других вазоактивных эндотелиальных медиаторов, а также инициируют Са-зависимые спастические реакции. В настоящее время на каждый из перечисленных механизмов метеопатической реакции имеются реальные возможности фармакологического воздействия с помощью применения β-адреноблока-

торов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), диуретиков и блокаторов кальциевых каналов (БКК). Из приведённой схемы следует, что фармакологическая коррекция метеопатической реакции должна быть сбалансированной, т. е. проводиться с помощью нескольких препаратов или одним препаратом, но с комплексным механизмом действия. Коррекция метеопатической реакции подразумевает тщательный контроль АД и применение специальных методических приёмов, способных количественно оценить зависимость гипертензивной реакции от метеофактора. Отсутствием соответствующей методической базы объясняется тот факт, что до настоящего времени исследования по фармакологической коррекции метеозависимости АГ практически не проводились как в рамках отдельных, так и многоцентровых исследований.

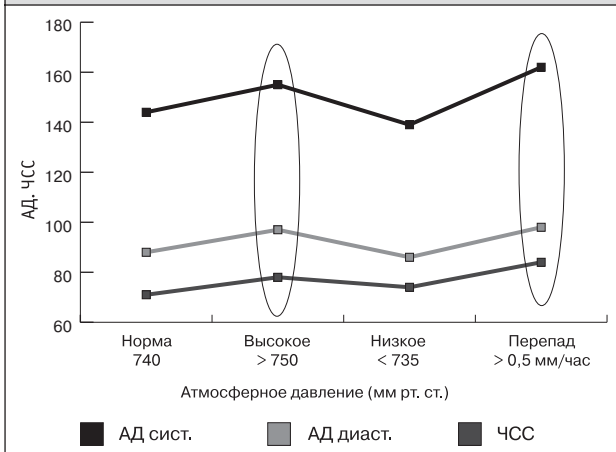
На протяжении последних нескольких лет на кафедре клинической функциональной диагностики Российского государственного медицинского университета активно разрабатываются методы диагностики, лечения и профилактики метеозависимости АГ.

Для оценки метеочувствительности АГ было предложено использовать суточное (СМАД) и ситуационное (СиМАД) мониторирование АД в периоды резких колебаний атмосферного давления (СиМАД-баро) и температуры воздуха (СиМАД-термо). Метеолабильные периоды выделялись на основании регионального метеопрогноза, а также почасовых данных атмосферного давления и температуры воздуха, представленных центром геофизических наблюдений Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн (ИЗМИРАН) Российской академии наук. Дополнительная количественная оценка метеочувствительности больных может быть осуществлена с помощью расчёта индивидуальных коэффициентов корреляции между почасовыми изменениями АД и барометрического давления, а также между показателями АД и температуры воздуха.

Проведённый анализ обследования 250 больных АГ в разных атмосферных условиях показал, что значимая корреляционная связь ($r \geq 0,35$) между величиной АД и атмосферным давлением отмечалась лишь при изменении последнего со скоростью от 0,5 мм/ч и более, а корреляция между АД и температурой воздуха проявлялась лишь при снижении последней на величину 25–30 °С, что происходило при выходе из помещения на улицу в морозное время года. Полученные данные легли в основу выделения метеолабильных периодов, которые были использованы для оценки эффективности препаратов с помощью ситуационного мониторирования АД (СиМАД). К разряду гипертензионных метеофакторов были отнесены стабильно высокое (≥ 750 мм рт. ст.) атмосферное давление, его перепады со скоростью от 0,5 мм/ч и выше (рис. 1) и вдыхание морозного воздуха. На фоне стабильно низкого атмосферного давления может происходить снижение АД (рис. 1), что следует учитывать при выборе дозировок антигипертензивных препаратов, особенно в случаях их комбинированного применения.

В сравнительно благополучном в отношении погодных условий Московском регионе отмечаются существенные сезонные колебания метеоусловий в виде резких (до 20 и более мм рт. ст.) колебаний атмосферного давления, перепадов температуры (более 10–15 °С) и влажности воздуха. Наиболее опасными для гипертоников являются поздние осенние и ранние весенние месяцы года, когда периодичность возникновения метеолабильных пе-

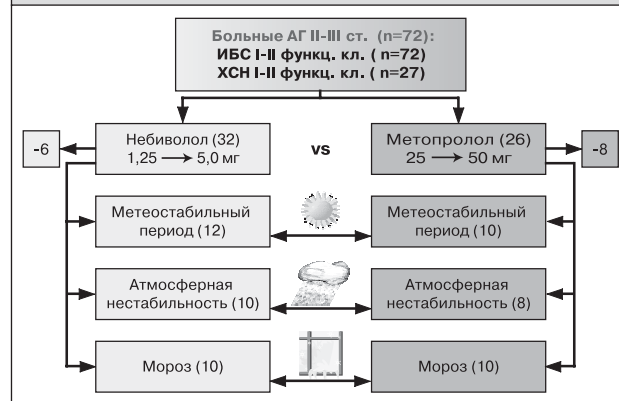
Рис. 1. Динамика артериального и атмосферного давления



риодов составляет два-три дня. Наш опыт лечения больных свидетельствует о том, что в этих условиях монотерапия АГ только одним из антигипертензивных препаратов является недостаточно эффективной. Эффективной как в отношении снижения АД до целевого уровня, так и в отношении предупреждения его метеоиндуцированного повышения является комбинация препаратов, включающая иАПФ (лизиноприл), блокатор кальциевых каналов (амлодипин) и тиазидовый диуретик [8]. Рациональность этой комбинации обусловлена взаимным потенцированием антигипертензивного действия и снижением риска побочных эффектов за счёт уменьшения дозировок препаратов и их фармакодинамического взаимодействия. Применённая комбинация перекрывает большинство механизмов метеозависимости АГ за исключением воздействия на симпатическую активацию. Последнее 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 [6]. 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 представи-

Рис. 2. Небиволол (Небилет®) vs метопролол



телем класса суперселективных β -блокаторов с вазодилаторными свойствами является препарат небиволол (Небилет®), 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). Благодаря своим уникальным свойствам 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. Фармакодинамические особенности небиволола обеспечивают высокую антигипертензивную, антиангинальную и антиаритмическую эффективность с меньшим риском развития таких побочных эффектов, как брадикардия, бронхообструкция, метаболические и другие нарушения [9, 12, 14]. Терапевтические преимущества небиволола были подтверждены в целой серии клинических исследований, в т. ч. отечественных [1, 3, 5], а также в многоцентровом исследовании SENIORS, показавшем возможность улучшения с помощью небиволола прогноза пожилых больных с сердечной недостаточностью [11].

В связи с тем что метеопротективные свойства небиволола ранее не изучались, нами было проведено их исследование у больных артериальной гипертензией в сравнении с действием метопролола, обладающего меньшей β_1 -селективностью и не обладающего вазодилаторным действием. Общая структура исследования представлена на рис. 2.

Всего было обследовано 72 больных, из них 32 было пролечено небивололом и 26 – метопрололом. Эффективность лечения оценивалась в условиях стабильной метеообстановки, а также на фоне колебаний атмосферного давления и при пере-

Информация о препарате

ХАРАКТЕРИСТИКА

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилаторными свойствами, без внутренней симпатомиметической активности.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в сочетании с другими гипотензивными средствами), ИБС.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, в одно и то же время суток, не разжёвывая, запивая достаточным количеством воды, во время или после еды – по 5 мг один раз в сутки. Больным с почечной недостаточностью или пациентам старше 65 лет – 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг.

НЕБИЛЕТ (Bertin-Chemie AG/Menarini Group)

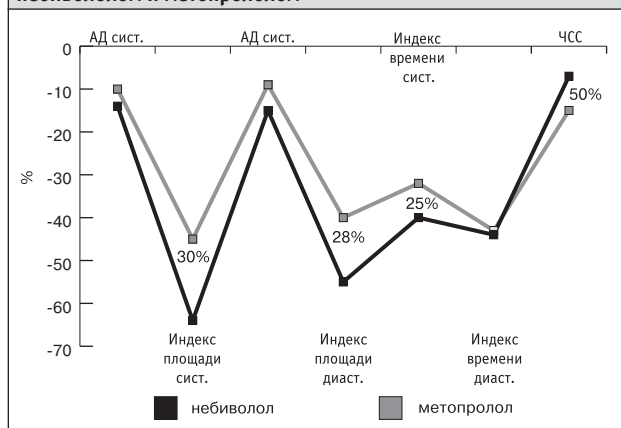
Небиволол
Таблетки 5 мг

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд./мин), артериальная гипотензия, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла; АВ-блокада II–III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нарушение периферического кровообращения, синоатриальная блокада, тяжёлые нарушения функции печени, бронхиальная астма, детский возраст.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

Рис. 3. Изменение показателей СМАД у больных АГ при лечении небивололом и метопрололом



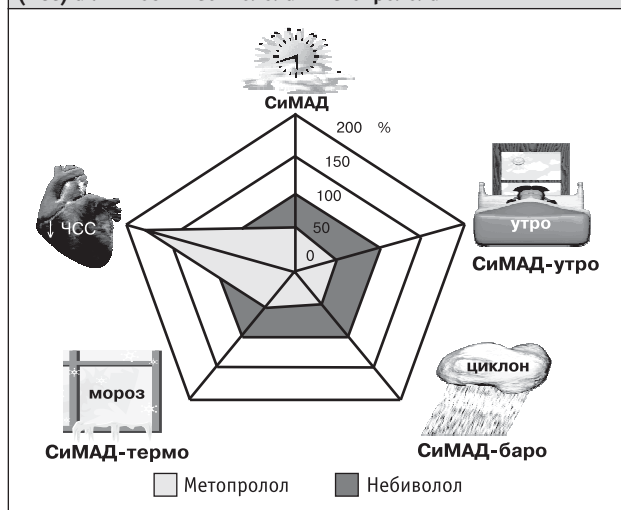
паде температуры воздуха от 30 °С и выше (выход из помещения на улицу в морозную погоду). Стартовые дозы небиволола и метопролола соответственно составляли 2,5 мг и 25 мг и увеличивались через неделю лечения соответственно до 5,0 мг и 50 мг под контролем ручного измерения АД и динамики ЧСС. Оценка эффективности воздействия небиволола на метеопатические реакции проводилась на основании анализа динамики показателей суточного (СМАД) и ситуационного мониторингирования АД в периоды колебаний атмосферного давления (СиМАД-баро) и температуры воздуха (СиМАД-термо).

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 (рис. 3).

Ещё более значимые преимущества в отношении антигипертензивной активности были выявлены у небиволола с помощью ситуационного мониторингирования АД (СиМАД) в периоды резкого колебания атмосферного давления (СиМАД-баро) и при выходе больных из помещения на улицу в морозную погоду (СиМАД-термо). Изменения показателей СиМАД при применении небиволола превосходили таковые у метопролола более чем на 50 % (рис. 4).

Ситуационный анализ динамики ЧСС подтвердил явное лидерство метопролола в урежении ритма сердца (рис. 4), однако с точки зрения коррекции метеопатических реакций это свойство вряд ли можно считать положительным, так как оно сопряжено с риском развития компенсаторной ан-

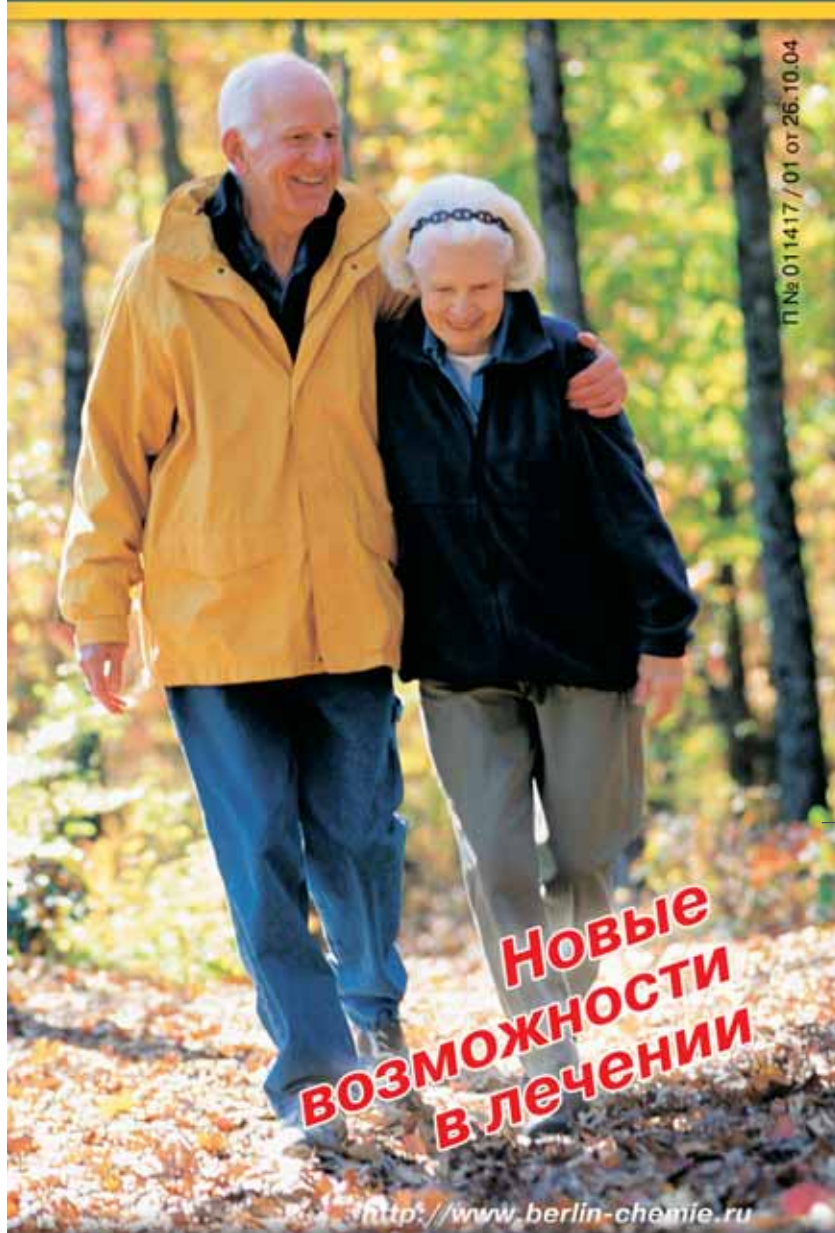
Рис. 4. Антигипертензивная (АД сист.) и брадиаритмическая (ЧСС) активность небиволола и метопролола



Небиволол, 5 мг № 14

Небилет

2,5–5 мг 1 раз в сутки

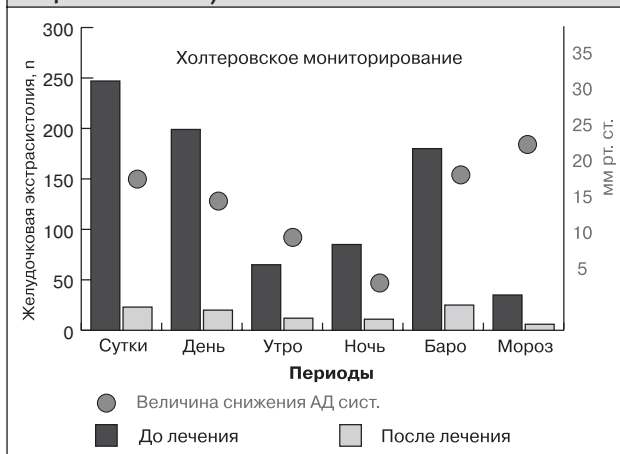


- ★ Уникальный двойной механизм действия
- ★ Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия
- ★ Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект
- ★ Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Рис. 5. Антиаритмический эффект небиволола (желудочковая экстрасистолия – ЖЭ)



гиоспастической реакции. Возможно, именно этой реакцией объясняется выявленная меньшая активность метопролола в предупреждении утреннего повышения АД (рис. 4).

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 т. ч. индуцированной метеофакторами, существенно снижалась, причём важную роль в этом процессе играло снижение АД и последующее уменьшение нагрузки на сердце (рис. 5).

Полученные нами 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.

Возможно, что метеопротективные свойства небиволола сыграли важную роль в улучшении прогноза пожилых больных в большом многоцентровом исследовании SENIORS, по результатам которого небиволол был рекомендован Европейским и Всероссийским обществами кардиологов для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью [7].

Наш опыт свидетельствует о том, что небиволол может также применяться и в целях метеопротекции как самостоятельно, так и в комбинации с таизидовым диуретиком, и/или иАПФ, и/или блокатором кальциевых каналов. Дозирование препарата осуществляется индивидуально исходя из достигнутых гемодинамических реакций. Комбинированный вариант лечения подразумева-

ет применение низких доз препаратов, обязательно с учётом метеобстановки и сезонных колебаний погоды. Так, в жаркое летнее время года возможно ограничение, вплоть до полной приостановки приёма диуретика и БКК. В нестабильные весенне-осенние периоды, на фоне стойкого высокого или резко колеблющегося атмосферного давления, и особенно при высокой влажности и воздействии холода, антигипертензивная терапия должна быть максимально активной, т. е. комбинированной – с полноценным дозированием лекарственных препаратов. Важная роль в коррекции метеопатических реакций отводится прогнозированию и самомониторированию погодных условий с помощью бытовых метеоприборов (барометра и др.).

Литература

1. Барт Б.Я., Беневская В.Ф., Бувальцев В.И., Бронников Г.М. Использование небиволола при лечении гипертонии у женщин в постменопаузе // Кардиология. 2002. № 42(8). С. 20–24.
2. Большая медицинская энциклопедия / под ред. Б.В. Петровского. М., 1979. Т. 10. С. 458–466.
3. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абельдинова А.Ж., Соболев К.Э. Сравнительная эффективность лечения небивололом и бисопрололом больных артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 3(5). С. 43–51.
4. Комитет экспертов ВНОК // Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2004. С. 1–20.
5. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Конев Ю.В. Применение небиволола у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 2(5). С. 63–69.
6. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4(1). С. 99–25.
7. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, 2005 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006. № 3. С. 72–103.
8. Савенков М.П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертонией // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 5. С. 3–6.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Круглый стол «Небиволол – суперселективный β -адреноблокатор и индуктор синтеза NO в эндотелии сосудов» // Кардиология. 2001. № 7. С. 96–104.
10. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. // От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (POCA) // Consilium Medicum. 2004. Приложение № 2. С. 3–7.
11. Flather M.D. et al. SENIORS investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur. Heart J. 2005;26:215–240.
12. Kuroedov A., Cosentino F., Luscher T.F. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of selective beta1-adrenoceptor antagonist nebivolol // Cardiovascular Drug Rev. 2004; 22: 155–168.
13. Seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. 2003. Vol. 42. P. 1206–1052.
14. Zanchetti A. Clinical pharmacokinetics of nebivolol: new evidence of nitric-oxide mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients // Blood Pressure 2004;13: 18–33.