

Моэксиприл для лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузальном периоде

Е.Ф. Литвинович

Омская государственная медицинская академия. Омск, Россия

Moexipril and arterial hypertension treatment in postmenopausal women

E.F. Litvinovich

Omsk State Medical Academy. Omsk, Russia

Цель. Оценить эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента моэксиприла (Моэкса®) у женщин с АГ в постменопаузальном периоде.

Материал и методы. Обследованы 50 женщин, средний возраст $64,1 \pm 0,9$ лет, с АГ средней продолжительностью $10,1 \pm 2,5$ года. Длительность лечения моэксиприлом в дозе 7,5-15 мг/сут. составила 12 недель. Исследовались величина артериального давления (АД) при офисных измерениях, степени выраженности вегетативных расстройств – анкеты вегетативных нарушений и гипервентиляционного синдрома, нарушений ночного сна – анкета субъективных нарушений сна, реактивная (РТ) и личностная тревожности (тест Спилбергера), уровень депрессии (тест Цунга), показатель качества жизни (КЖ) – опросник ВОЗ КЖ-100.

Результаты. К концу лечения моэксиприлом 76,5% пациенток достигли целевых значений АД, достоверно улучшились показатели вегетативных нарушений, качество сна, РТ и депрессии ($p < 0,05$). Терапия моэксиприлом способствовала повышению КЖ на 5,2%.

Заключение. Моэксиприл обладает антигипертензивным и вегетокорректирующим эффектами, улучшает КЖ женщинам с АГ в постменопаузальном периоде.

Ключевые слова: постменопауза, артериальная гипертензия, качество жизни, моэксиприл.

Aim. To assess effectiveness of ACE inhibitor moexipril (Moex®) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 50 women were examined; mean age 64.1 ± 0.9 years, mean AH duration – 10.1 ± 2.5 years. Moexipril treatment in daily dose 7.5-15 mg lasted for 12 weeks. Office blood pressure (BP), autonomous dysbalance symptoms (questionnaire on autonomous disturbances and hyperventilation syndrome), night sleep disturbances (questionnaire on subjective sleep disturbances), reactive and personal anxiety (RA, PA; Spielberger scale), depression (Zung test), quality of life (QoL; WHO questionnaire QoL-100) were assessed.

Results. By the end of moexipril treatment, target BP levels were achieved for 76.5% of the patients. Vegetative symptoms, sleep quality, RA and depression parameters significantly improved ($p < 0.5$). Moexipril therapy was associated with QoL improvement by 5.2%.

Conclusion. Moexipril demonstrated antihypertensive effects as well as autonomous balance and QoL improvement in postmenopausal women with AH.

Key words: Postmenopause, arterial hypertension, quality of life, moexipril.

В XXI веке продолжительность жизни женщины в развитых странах составила 75-80, в развивающихся – 65-70 лет. В России возрастная группа 40-69 лет представлена 26 млн. женщин. Возраст наступления менопаузы остался относительно стабильным – 40-50 лет. Таким образом, современная популяция женщин проводит в пери- и постменопаузе одну треть жизни.

В этом периоде особенно значимы различные воздействия на женский организм: биологические, проявляющиеся снижением эстрогенов и повышением гонадотропинов, изменением нейротрансмиттерной медиации, а также психосоциальные стрессы – профессиональные проблемы, социальная незащищенность, семейные конфликты, одиночество. Все они вли-

яют на качество жизни (КЖ) и течение климактерического синдрома [2,4]. Климактерический период и связанные с ним проблемы относятся к многофакторным состояниям, в связи с чем женщины в пери- и постменопаузе нуждаются в комплексном наблюдении гинеколога-эндокринолога, кардиолога и невролога.

В последнее десятилетие интерес к проблеме артериальной гипертензии (АГ) у женщин в постменопаузальном периоде возрос [6-9]. Артериальное давление (АД) увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. До наступления менопаузы АГ у женщин встречается реже, чем у мужчин. Это связано с уменьшением общего объема циркулирующей крови (ОЦК) и гематокрита вследствие регулярных кровопотерь, что способствует снижению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

С наступлением менопаузы резко возрастает распространенность АГ. К возможным механизмам развития АГ в постменопаузу относятся увеличение ОЦК, повышение ОПСС как следствие снижение синтеза эстрогенов, увеличение в плазме базального уровня норадреналина и большой прирост концентрации норадреналина в ответ на стресс. В постменопаузе преобладает влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), что способствует возникновению нейровегетативных нарушений у 25-50% женщин. Гиперсимпатикотония приводит к изменению агрегации тромбоцитов и повышению АД, увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), появлению аритмий, раннему развитию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и ремоделированию артериальной стенки. Более половины женщин с АГ и вегетативными нарушениями отмечают ухудшение в течении АГ после наступления менопаузы.

Несмотря на большое количество применяемых в настоящее время антигипертензивных препаратов, эффективный контроль АГ остается актуальной проблемой. Среди причин неадекватного контроля АД решающее значение имеет недостаточная эффективность, плохая переносимость и приверженность лечению больных. Лекарственные средства, которые по данным клинических исследований улучшают КЖ пациентов, имеют несомненные преимущества.

Цель исследования – оценить эффективность ингибитора ангиотензин-превращаю-

щего фермента моэксиприла (Моэкс[®], Шварц Фарма АГ, Германия) у женщин с АГ в постменопаузальном периоде.

Материал и методы

В открытое, нерандомизированное, несравнительное, проспективное исследование были включены 50 женщин с АГ средней продолжительности $10,1 \pm 2,5$ года, средний возраст $64,1 \pm 0,9$ лет. Длительность лечения Моэксом[®] составила 12 недель. Три пациентки выбыли из исследования из-за развития нежелательных эффектов – кожная аллергическая реакция на 7-10 день после начала лечения. Завершили исследование 47 больных.

После двухнедельного периода wash-out пациенты, включенные в исследование, прошли фоновое обследование, включавшее клинико-неврологические исследования, анкетирование и психометрическое тестирование.

Клинико-неврологическое обследование предусматривало клиническую оценку состояния ВНС с применением балловых анкет, разработанных в Отделе патологии ВНС ММА им. И.М.Сеченова: вегетативная анкета, анкета гипервентиляционного синдрома, анкета субъективной балльной оценки качества ночного сна [1,3]. Состояние психической сферы оценивалось с помощью теста Спилбергера – определение реактивной и личностной тревожности (РТ и ЛТ) и теста Цунга – определение уровня депрессии [5]. КЖ изучалось методом анкетирования с помощью опросника ВОЗ КЖ-100, русская версия которого разработана и апробирована в Санкт-Петербургском Научно-исследовательском Психоневрологическом институте имени В.М.Бехтерева. Опросник включал 100 вопросов (32 параметра), позволяющих наиболее полно оценить шесть сфер КЖ – физические функции, психологические функции, уровень независимости, социальные взаимоотношения, окружающую среду и духовную сферу. Кроме того, напрямую измерялось восприятие респондентами своего КЖ и здоровья в целом. Опросник заполнялся респондентами самостоятельно и являлся субъективной мерой оценки благополучия и удовлетворенности условиями своей жизни.

Статистический анализ проведен с помощью параметрических (парный критерий t Стьюдента) и непараметрических (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни) методов.

Пациенткам назначали моэксиприл в дозе 7,5 мг/сут. с титрованием до 15 мг через 2 недели до достижения целевого АД $< 140/90$ мм рт.ст. Для оценки результатов исследования учитывались изменения АД, полученные при офисных измерениях.

Результаты и обсуждение

При включении в исследование после двухнедельного wash-out уровень офисного АД составил $166,42 \pm 1,49/95,60 \pm 0,97$ мм рт.ст. У всех пациенток была диагностирована АГ I и II степеней – 13 и 37 больных соответственно, со средней продолжительностью $10,1 \pm 2,5$ года и развившаяся в период постменопаузы. Из сопутствующих заболеваний у 15 пациенток была ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокар-

дия II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, у 13 – сахарный диабет 2 типа и у 9 – хронический бронхит в состоянии ремиссии.

Через месяц лечения значения офисного АД были $163,72 \pm 0,82 / 96,72 \pm 1,17$ мм рт.ст., через 2 месяца – $149,21 \pm 0,92 / 92,71 \pm 0,91$ мм рт.ст. Через 3 месяца уровень АД достиг целевых значений и составил $136,21 \pm 0,29 / 82,47 \pm 0,62$ мм рт.ст. По окончании работы 17 больных принимали первый уровень дозы 7,5 мг/сут. моэксиприла, 30 – 15 мг/сут. Целевое значение АД (отличный эффект) достигли большинство больных – 76,5% (n=36), у 11 больных (хороший эффект) систолическое АД (САД) составило $142,43 \pm 0,42$ мм рт.ст.

Обследованные больные предъявляли жалобы на выраженную тревожность (100%), раздражительность (95%), эмоциональную лабильность (60%), повышенную утомляемость (53%), чувство нехватки воздуха (80%), общую слабость (67%), несистемное головокружение (30%) (таблица 1). Комплексный балл тяжести вегетативных нарушений (вегетативная анкета) до лечения составил $44,7 \pm 11,2$ при норме 20-25 баллов. После лечения моэксиприлом этот показатель снизился до $33,1 \pm 10,12$ ($p < 0,05$) (таблица 2). Значительно уменьшилось количество

женщин, предъявляющих жалобы на затруднение дыхания, чувство нехватки воздуха, неудовлетворенность вдохом, т.е. показатель гипервентиляционных нарушений в баллах снизился с $36,19 \pm 12,32$ до $28,6 \pm 15,1$ ($p < 0,05$).

Пациентки предъявляли жалобы на плохой сон в течение последнего месяца перед исследованием с частотой 2-7 раз в неделю. При этом 40% больных рассматривали расстройства сна спонтанными, 25% женщин связывали их с состояниями предшествовавшего бодрствования. Остальные 35% обследуемых отмечали те и другие расстройства сна. При разделении пациентов на «сов» и «жаворонков», 80% женщин считали себя «совами», 15% – «жаворонками», 1 больная затруднилась определить особенности своего циркадианного ритма. Привычку спать днем отметили 15% женщин. Трудности инициации сна назвали все больные; к ним относили: медленное засыпание – 65%, вздрагивания при засыпании – 65%, засыпание, сопровождающееся видениями – 22% больных. На плохой сон жаловались также все пациентки: частые ночные пробуждения – 100%, трудности засыпания после ночного пробуждения – 74%, поверхностный сон – 61% больных. Пресомнические нарушения были наиболее разнообразными: раннее (78%) или позднее (22%) окончательное

Таблица 1

Субъективные жалобы и объективные симптомы у больных до и после 12-недельного лечения моэксиприлом (%)

Жалобы	До лечения	После лечения
Перебои в работе сердца, частое сердцебиение	$60 \pm 0,08$	$9 \pm 0,05^*$
Головокружение	$30 \pm 0,09$	$6 \pm 0,03^*$
Повышенная потливость	$16 \pm 0,04$	$7 \pm 0,04^*$
Повышенный аппетит	$22 \pm 0,09$	$12 \pm 0,06$
Сниженный аппетит	$5 \pm 0,03$	$8 \pm 0,05$
Панические атаки	$11 \pm 0,02$	$8 \pm 0,03$
Симптомы астении (быстрая утомляемость, снижение работоспособности)	$92 \pm 0,05$	$8 \pm 0,05^*$

Примечание: * - достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей анкетного тестирования до лечения и через 12 недель терапии моэксиприлом

Показатель (балл)	До лечения	После лечения
Вегетативная анкета	$44,7 \pm 11,2$	$33,1 \pm 10,12^*$
Гипервентиляционный синдром	$36,19 \pm 12,32$	$28,6 \pm 15,5^*$
Качество сна	$17,9 \pm 2,48$	$20,7 \pm 2,54^*$
ЛТ	$52,8 \pm 6,7$	$51,9 \pm 6,9$
РТ	$50,61 \pm 10,67$	$41,27 \pm 10,7^*$
Шкала депрессии	$36,06 \pm 10,3$	$30 \pm 5,7^*$

пробуждение, головные боли и тяжесть в голове (78%), общая слабость (52%), трудное включение в трудовую деятельность (22%). Дневная сонливость в покое преследовала всех обследованных женщин. На дневную сонливость во время активной деятельности указали 5 пациенток. На полное периодическое отсутствие ночного сна жаловались 53% больных. Стресс и жизненные события как причины инсомнии обозначали 70% и 55% больных соответственно; 30% указали на колебания настроения, 25% пациенток отметили храп, а также неприятные ощущения в конечностях во время засыпания.

Под влиянием терапии моэксиприлом у больных позитивно изменились такие субъективные характеристики сна, как длительность засыпания, продолжительность сна, качество сна, количество ночных пробуждений, что привело к увеличению суммарной балльной оценки на 15% (таблица 3).

Таблица 3

Динамика субъективных характеристик сна до лечения и после 12-недельной терапии моэксиприлом

Показатель (балл)	До лечения	После лечения
Длительность засыпания	1,7	3,6*
Продолжительность сна	2,0	3,2*
Количество ночных пробуждений	2,4	3,7*
Качество сна	2,3	3,4*
Количество сновидений	3,7	3,8
Качество утреннего пробуждения	2,7	3,1
Суммарная оценка по анкете сна	17,8	21,0*

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$).

По результатам анкетного тестирования больные до лечения имели выраженные тревожные расстройства: повышены показатели РТ и ЛТ по тесту Спилберга. Через 12 недель те-

рапии моэксиприлом произошло достоверное снижение уровня РТ до $41,27 \pm 10,7$. Пациентки отмечали значительное улучшение настроения и общего тонуса, что способствовало уменьшению степени выраженности депрессивных проявлений по шкале депрессии Цунга, которые составили в баллах до лечения $36 \pm 10,3$, а после лечения $30 \pm 5,7$ баллов (таблица 2).

КЖ больных, особенно их психологическое и социальное благополучие, во многом зависело от эффективности лечения моэксиприлом (таблица 4). Средняя суммарная оценка КЖ пациенток до начала терапии моэксиприлом составляла $82,53 \pm 13,92$. В сфере социальных отношений КЖ оценивалось больными как «хорошее», в остальных сферах – как «среднее». Наименее благополучными оказались физическая, духовная и психологическая сферы: $13,69 \pm 2,64$; $13,16 \pm 2,37$; $13,57 \pm 2,79$ балла, соответственно.

Анализ показателей КЖ по окончании 12-недельного лечения моэксиприлом показал, что наибольший прирост произошел в физической, духовной и психологической сферах. Прирост значений в духовной сфере был наибольшим – 12,9%, что свидетельствует о хорошем терапевтическом эффекте и согласуется с показателями физической и психологической сферы: прирост на 6,3% и 6,2% соответственно. Общая оценка КЖ после лечения моэксиприлом возросла на 5,2%.

Таким образом, исследование, выполненное методом анкетирования синдрома вегетативной дисфункции, гипервентиляционных нарушений, качества ночного сна и КЖ, показало достоверное сокращение вегетативных и гипервентиляционных расстройств, нарушений ночного сна, его нормализацию, улучшение КЖ на фоне терапии моэксиприлом. Анализ эмоционально-аффективных изменений отметил достоверное уменьшение тревожных и депрессивных проявлений.

Таблица 4

Показатели опросника ВОЗ КЖ-100 до и после лечения моэксиприлом (баллы)

Сфера	До лечения	После лечения	Изменение показателя, %
Физическая	$13,69 \pm 2,64$	$14,56 \pm 2,71$	6,3
Психологическая	$13,57 \pm 2,79$	$14,4 \pm 2,29$	6,2
Социальные отношения	$14,72 \pm 2,14$	$14,89 \pm 2,69$	1,3
Окружающая среда	$13,85 \pm 2,49$	$14,05 \pm 2,79$	1,4
Духовная	$13,16 \pm 2,37$	$14,87 \pm 2,71$	12,9
Уровень независимости	$13,54 \pm 1,49$	$14,01 \pm 2,17$	1,8
Суммарный балл	$82,53 \pm 13,92$	$86,78 \pm 15,45$	5,2

Проведенное исследование доказало клиническую эффективность применения моэксиприла у женщин больных АГ с нейровегетативным синдромом. Моэксиприл позволяет не

только корректировать АД, но нормализует коморбидные проявления: вегетативные, инсомнические, тревожные, улучшая КЖ женщин с АГ в постменопаузальном периоде.

Литература

1. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. Москва «Медицина» 1991; 655 с.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринологической гинекологии. Москва «Медицинское информационное агентство» 1997; 630 с.
3. Левин Я.И. Нарушения сна. В кн.: Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых. Под ред. Л.И.Дворецкого и Л.Б.Лазебника. Москва 2000; 182-212.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Москва «Медицинское информационное агентство» 1997; 590 с.
5. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Г.Д.Спилберга. Ленинград 1976; 40 с.
6. Artigao R. Postmenopausal arterial hypertension and cardiovascular risk. Rev Esp Cardiol 1998; 51(Suppl.4): 36-43.
7. Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. Curr Hypertens Rep 2002; 4(6): 464-70.
8. Harrison-Bernard LM, Raj L. Postmenopausal hypertension. Curr Hypertens Rep 2000; 2(2): 202-7.
9. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 2001; 37(5):1199-208.

Поступила 27/01-2006