

Клиническая эффективность эпросартана и гидроксизина у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией с коморбидным тревожным состоянием

Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, Е.Ю. Спивак, Ю.С. Белова, А.В. Карпова

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологии. Москва, Россия

Clinical effectiveness of eprosartan and hydroxyzine in patients with mild to moderate arterial hypertension and coexisting anxiety

G.V. Pogosova, I.E. Koltunov, E.Yu. Spivak, Yu.S. Belova, A.V. Karpova

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies.
Moscow, Russia

Цель. Оценить клиническую эффективность эпросартана и гидроксизина у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) с коморбидным тревожным состоянием.

Материалы и методы. В исследование были включены 34 больных (8 мужчин и 26 женщин) в возрасте 36–76 лет (средний возраст $56,7 \pm 11,1$) АГ I–II степеней (ст.) тяжести. У 6 пациентов имела место АГ I ст., у 28 – II; средняя продолжительность АГ – $9,29 \pm 6,2$ года. Больные были рандомизированы в основную и контрольную группы (ОГ и ГК). В течение 4 недель все больные принимали эпросартан в дозе 600 мг/сут. и больные ОГ – гидроксизин в дозе 25–50 мг/сут. Оценивали динамику клинико-психологического статуса и когнитивную функцию больных АГ.

Результаты. Под влиянием терапии гидроксизином значительно улучшилось психологическое: средний балл по подшкале тревоги снизился на 42 % ($-5,2 \pm 0,47$ балла; $p < 0,0001$), по подшкале депрессии на 19 % ($-1,62 \pm 0,61$ балла; $p < 0,0001$); уровень стресса на 28 % (с $5,7 \pm 0,40$ до $4,1 \pm 0,43$ балла; $p < 0,001$). Нарушение когнитивной функции пациентов на фоне приема гидроксизина, по результатам пробы Мюнстерберга, показало отсутствие существенной динамики. В обеих группах произошло достоверное снижение систолического артериального давления (АД) на $23,8 \pm 2,77$ и $22,8 \pm 2,60$ мм рт. ст. в ОГ и ГК, соответственно и диастолического АД на $13,4 \pm 1,69$ и $14,8 \pm 2,02$ мм рт.ст., соответственно.

Заключение. Прием гидроксизина в фиксированной дозе 25 мг 2 раза в сутки является эффективным средством лечения тревожных состояний легкой/средней ст. тяжести у больных мягкой и умеренной АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, гидроксизин, эпросартан.

Aim. To evaluate clinical effectiveness of eprosartan and hydroxyzine in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and coexisting anxiety.

Material and methods. The study included 34 patients (8 men, 26 women) aged 36–76 years (mean age $56,7 \pm 11,1$ years) with Stage I–II AH. Stage I AH was registered in 6 participants, Stage II AH – in 28; mean AH duration was $9,29 \pm 6,2$ years. All patients were randomised into two groups: main group (MG) and control group (CG). For 4 weeks, all participants received eprosartan (600 mg/day); MG individuals also received hydroxyzine (25–50 mg/day). The dynamics of clinico-psychological status and cognitive function in AH patients was assessed.

Results. Hydroxyzine therapy was associated with improved psychological status: mean score for anxiety subscale reduced by 42 % ($-5,2 \pm 0,47$ points; $p < 0,0001$), for depression subscale – by 19 % ($-1,62 \pm 0,61$ points; $p < 0,0001$); for stress level – by 28 % (from $5,7 \pm 0,40$ to $4,1 \pm 0,43$ points; $p < 0,001$). No significant changes in cognitive dysfunction severity, according to Munsterberg test results, were observed. In both groups, systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) levels reduced: SBP – by $23,8 \pm 2,77$ and $22,8 \pm 2,60$ mm Hg in MG and CG, respectively; DBP – by $13,4 \pm 1,69$ and $14,8 \pm 2,02$ mm Hg, respectively.

Conclusion. Hydroxyzine therapy in a fixed dose of 25 mg twice per day was effective in treating mild to moderate anxiety disorders among patients with mild to moderate AH.

Key words: Arterial hypertension, therapy, hydroxyzine, eprosartan.

Сегодня общепризнанна роль психологических факторов в этиопатогенезе эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). Исследования последних лет показывают, что наиболее значимыми из психологических факторов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. АГ, являются острый и хронический психоэмоциональный стресс (ПЭС), а также тесно связанные с ним тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) [1]. Эти расстройства не только способствуют развитию АГ, но и в значительной степени определяют клиническое течение заболевания и прогноз.

Исследования показывают, что при наличии коморбидных ТДС, клиническое течение АГ носит неблагоприятный характер, нередко сопровождается повышенной вариабельностью артериального давления (АД) и гипертоническими кризами. Показано, что ТДР более чем в 2 раза повышают риск развития наиболее грозного осложнения АГ — мозгового инсульта, и являются независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [2,3].

В связи с этим представляется важным своевременное выявление тревожных состояний у больных АГ и их коррекция с использованием современных анксиолитических препаратов, не оказывающих нежелательного воздействия на сердечно-сосудистую систему и имеющих минимальный риск межлекарственных взаимодействий со средствами, применяемыми для лечения ССЗ. В ряду таких препаратов находится гидроксизин [4]. Препарат является небензодиазепиновым атипичным транквилизатором с центральным механизмом действия.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности эпросартана и гидроксизина у пациентов с мягкой и умеренной АГ с коморбидным тревожным состоянием.

Материал и методы

В ходе исследования 111 пациентов с АГ I-II степени (ст.) тяжести по классификации ВНОК по уровню АД [5] прошли скринирующее тестирование на предмет выявления тревожной и депрессивной симптоматики. С этой целью использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [6], русская версия которой была верифицирована [7]. Клинически значимую тревожную и депрессивную симптоматику диагностировали при суммарном балле >10 по подшкалам тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D), соответственно.

Клинически значимая тревожная симптоматика имела место у 34,2 % (n=38) больных, клинически значимая депрессивная симптоматика — у 17,1 % (n=19). Пациенты с выявленной на скрининге тревожной симп-

томатикой прошли клиническое интервью, в ходе которого было подтверждено наличие тревожного состояния легкой и средней ст.тяжести в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-пересмотра (МКБ-10) [8].

Из числа этих пациентов в исследование были включены 34 больных (8 мужчин и 26 женщин) в возрасте 36–76 лет (средний возраст $56,7 \pm 11,1$). У 6 пациентов имела место АГ I ст., у 28 — II ст. тяжести; средняя продолжительность АГ составляла $9,29 \pm 6,2$ года. Критериями исключения служили: вторичные формы АГ, стеноз почечных артерий, острые коронарные синдромы и острые нарушения мозгового кровообращения, выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), декомпенсированный сахарный диабет, выраженные нарушения функции печени и почек, эндогенные психозы, алкогольная или иная зависимость. В исследование также не включали пациентов с клинически выраженной депрессивной симптоматикой по шкале HADS.

Всем больным, участвующим в исследовании, на одну неделю отменяли предшествующую антигипертензивную терапию (АГТ), и больные рандомизировались в основную (ОГ) и контрольную группы (ГК) (Д-0). В обеих группах назначалась одинаковая АГТ: эпросартан в дозе 600 мг/сут. однократно. При не достижении целевого уровня АД на 10 день исследования к лечению добавляли гипотиазид в дозе 12,5 мг/сут. (Д-10). Больные ОГ помимо АГТ получали гидроксизин (Атаракс®, ЮСБС.А. Фарма Сектор, Бельгия) в дозе 25–50 мг/сут. Длительность лечения составляла 4 недели (Д-28) (рисунк 1).

Динамику психического состояния пациентов определяли клинически, по данным шкалы HADS и шкалы уровня ПЭС. Шкала представляет собой линию с одиннадцатью обозначенными цифрами (баллами) от 0 до 10. Пациенту предлагают обвести кружочком одну цифру, соответствующую уровню испытываемого им постоянного стресса. 0 соответствует минимальному, 10 — максимальному уровню стресса. Обе шкалы пациенты заполняли на “нулевой” и 28 день лечения. В начале и в конце лечебного периода изучались также когнитивные функции больных АГ. Для оценки объема и концентрации внимания использовали корректурную пробу: при оценке объема внимания нормой считается 850 знаков, концентрации внимания — не более 5 ошибок, и пробу Мюнстерберга для оценки избирательности внимания [9].

В ходе каждого визита регистрировались АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) и переносимость терапии. Офисное АД определяли как среднее трех измерений ручным сфигмоманометром в положении больного сидя после 10-минутного отдыха. Переносимость терапии оценивалась по общепринятым критериям:

- отличная — отсутствие побочных эффектов в течение всего периода лечения;
- хорошая — незначительно выраженные побочные

Гидроксизин 25-50мг + эпросартан 600 мг ± гипотиазид 12,5 мг

34 больных АГ с тревожным состоянием

Д-0

Д-10

Д-28

эпросартан 600 мг ± гипотиазид 12,5 мг

Рис. 1 Дизайн исследования.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных ОГ и ГК

Показатель	ОГ (n=18)	ГК (n=16)	p
Возраст, годы	59,3±2,40	53,3±2,56	нд
Мужчины/женщины, n	2/16	6/10	нд
Образование: среднее / высшее	6/12	8/8	нд
ФР:			
отяг. наследственность по ССЗ	3	5	нд
избыточная МТ (ИМТ=25-29,9 кг/м ²)	5	9	нд
ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²)	8	8	нд
ДЛП	10	7	нд
курение	3	4	нд
частые ПЭС	16	12	нд
алкоголь (> 1-2 стандартных доз)	0	0	нд
одинокое проживание	8	6	нд
длительность АГ, годы	10,0±6,5	8,4±4,3	нд
Нерегулярное лечение по поводу АГ	8	8	нд

эффекты, не требующие коррекции дозы;

- удовлетворительная – побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы;
- неудовлетворительная – побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Клинико-демографическая характеристика больных.

Случайное распределение больных обеспечило сопоставимость ОГ и ГК по основным клинико-демографическим характеристикам (таблица 1). Из факторов риска (ФР) ССЗ отмечались частые (ежедневно или несколько раз в неделю) ПЭС, дислипидемия (ДЛП), избыточная масса тела (МТ), наследственная отягощенность и курение. 44,4 % больных ОГ и 50 % из ГК имели низкую приверженность АГ: лечились нерегулярно, “курсами”, прерывая лечение после “нормализации” АД.

Все больные, включенные в исследование, завершили его в соответствии с протоколом.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием парного и непарного *t*-критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение

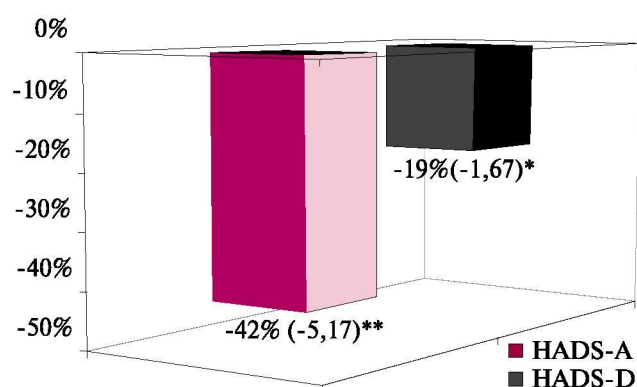
К концу лечения психологическое состояние больных ОГ, получавших гидроксизин в дозе 25–50 мг/сут., значительно улучшилось (таблица 2). Средний балл по подшкале тревоги в ОГ за период лечения снизился на 42 % – $-5,2 \pm 0,47$ балла ($p < 0,0001$), по подшкале депрессии на 19 % – $-1,62 \pm 0,61$ балла ($p < 0,0001$) (рисунок 2). В ГК также

отмечена позитивная, хотя и значительно менее выраженная, динамика по подшкале тревоги HADS на 4,3 % – $-0,5 \pm 0,22$ балла ($p < 0,01$) и отсутствие достоверной динамики по подшкале депрессии HADS.

Уровень ПЭС, измеренный по аналоговой шкале, в ОГ уменьшился на 28 % – с $5,7 \pm 0,40$ до $4,1 \pm 0,43$ балла ($p < 0,001$), в ГК снижение этого показателя менее выражено – на 18 %, с $6,1 \pm 0,69$ до $5,0 \pm 0,57$ балла ($p < 0,01$).

При клиническом осмотре пациенты предъявляли типичные для больных АГ жалобы на головные боли, головокружения, неприятные ощущения в области сердца, сердцебиения, особенно при повышении АД, слабость. В ходе клинического интервью выяснялось, что пациенты имеют также жалобы на нарушения сна (трудности засыпания, поверхностный сон), беспокойство, внутреннее напряжение, страхи, тревожность, раздражительность, мышечное напряжение, неспособность расслабиться, несколько сниженное настроение, невозможность сосредоточиться (“пустота” в голове), чувство хронической усталости, пониженную устойчивость к стрессовым ситуациям.

Описанные симптомы психоэмоционального расстройства пациенты считали естественным



Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,0001$; различия усредненных показателей по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 2 Динамика показателей HADS в ОГ на фоне лечения.

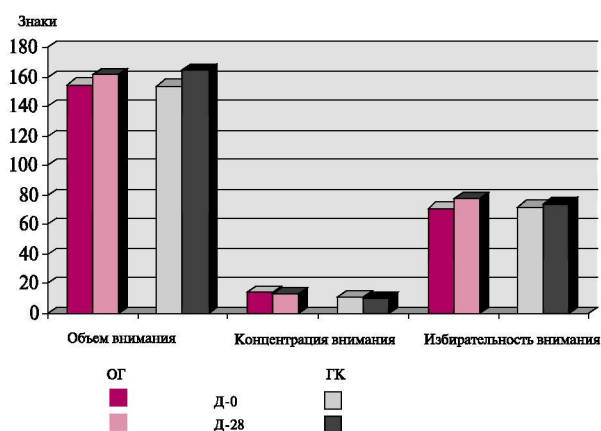


Рис. 3 Динамика показателей корректурной пробы и пробы Мюнстерберга в ОГ и ГК.

Таблица 2

Динамика показателей по подшкалам HADS у больных ОГ и ГК

Показатель (баллы)	ОГ			ГК		
	Д-0	Д-28	р	Д-0	Д-28	р
HADS-A	12,4±0,36	7,2±0,47	<0,0001	11,6±0,22	11,1±0,22	<0,01
HADS-D	8,7±0,66	7,0±0,61	<0,05	8,9±0,62	8,4±0,65	нд

Примечание: данные представлены в виде М±m.

Таблица 3

Динамика офисных показателей АД и ЧСС у больных ОГ и ГК

Показатель	ОГ			ГК		
	Д-0	Д-10	Д-28	Д-0	Д-10	Д-28
САД, мм рт.ст.	156,9±2,94	138,5±4,05**	133,1±4,10**	153,7±2,49	133,3±3,37**	130,3±3,12**
ДАД, мм рт.ст.	93,2±1,55**	85,6±2,75**	81,5±2,50**	92,6±1,73	81,3±2,34**	78,9±2,10**
ЧСС, уд/мин	74,0±2,40	70,8±1,55	70,2±1,95	70,6±1,96	72,0±2,32	72,1±2,10

Примечание: данные представлены в виде М±m; * - p<0,01; ** - p<0,0001; различия усредненных показателей на этапах наблюдения в пределах каждой группы по сравнению с исходным уровнем.

следствием их заболевания — АГ и поэтому в большинстве случаев даже не сообщали о них лечащему врачу. Тревожные расстройства были выявлены благодаря скринингу с помощью HADS.

По мнению большинства пациентов: 88,9 % — в ОГ и 75 % — в ГК, ухудшение их психоэмоционального состояния было обусловлено психотравмирующими жизненными обстоятельствами (смерть, разлука, заболевания близких родственников, финансовые затруднения). Остальные больные в качестве основной причины ухудшения психоэмоционального состояния указали на имеющиеся у них соматические заболевания и ухудшения состояния здоровья.

Динамика на фоне лечения, зафиксированная с помощью психометрических шкал, клинически выразилась в отчетливом улучшении настроения пациентов, уменьшение внутренней напряженности, необоснованных страхов, повышении активности, работоспособности, нормализации сна, повышении уверенности в себе, а также уменьшении раздражительности, тревожности и эмоциональной неустойчивости.

Одним из известных негативных эффектов противотревожных препаратов, особенно в первые недели их приема является седация, и как следствие ее, ухудшение концентрации внимания больных. Изучение когнитивных функций пациентов, в частности объема и концентрации внимания по данным корректурной пробы, а также избирательности внимания по результатам пробы Мюнстерберга, показало отсутствие существенной динамики на фоне лечения и мало различалось в группах сравнения (рисунок 2).

Как было отмечено выше, больные ОГ и ГК получали одинаковую АГТ: эпросартан в дозе 600 мг/сут., к которому был добавлен гипотиазид 12,5 мг/сут. В таблице 3 представлены офисные измерения АД и ЧСС на нулевой,

10 и 28 дни исследования. В обеих группах произошло достоверное снижение систолического АД (САД) на 23,8±2,77 и 22,8±2,60 мм рт.ст. в ОГ и ГК, соответственно, и диастолического АД (ДАД) на 13,4±1,69 и 14,8±2,02 мм рт.ст., соответственно, от исходного уровня (все p<0,001). Различия между группами по степени снижения АД оказались недостоверными. В ОГ наблюдалась тенденция к уменьшению ЧСС, не достигшая, однако, статистической значимости.

Большинство пациентов ОГ отметили стабилизацию уровня АД по данным домашних измерений, отсутствие резких колебаний давления за период лечения, а также более спокойное и рациональное отношение к необходимости постоянной АГТ.

Пациенты ОГ и ГК отметили хорошую переносимость лечения. Только трое пациентов связали с гидроксизинем небольшую сухость во рту и сонливость, заторможенность в первые дни приема препарата. У двоих эти эффекты носили невыраженный характер и не потребовали коррекции лечения. В одном случае заторможенность и сонливость были достаточно выраженными, но после уменьшения дозы Атаракса® до 25 мг/сут. эти явления уменьшились, и больная продолжила лечение. В остальных случаях переносимость терапии была отличной.

Заключение

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что гидроксизин в фиксированной суточной дозе 25 мг 2 раза в сутки, является эффективным средством лечения тревожных состояний легкой/средней ст. тяжести у больных мягкой и умеренной АГ. Препарат оказывает выраженный анксиолитический эффект без существенного влияния на когнитивные функции пациентов.

Литература

1. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002; 4: 86–91.
2. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events: SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in Elderly). Arch Intern Med 1996; 156: 553–61.
3. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke. Thirteen-year follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. Stroke 2001; 32(9): 1979.
4. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. Москва “МИА” 2005; 456 с.
5. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК. Москва. Приложение к ж Кардиоваск тер профилак 2004.
6. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67: 361–70.
7. Андриюшенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Ж Невр и психиат 2003; 5: 11–7.
8. МКБ-10. Раздел V. Версия для первичной медицинской помощи. Психические расстройства в общей медицинской практике. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия. Пер с англ. Москва “Феникс” 1997.
9. Психологические тесты. Под ред. А.А. Карелина. Москва “Владос” 1999; 229–46.

Поступила 27/10–2008