

Воздействие комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на неврологический статус и качество жизни больных стабильной артериальной гипертензией с головокружением

Г.Ф. Андреева¹, С.Ю. Марцевич¹, А.Д. Деев¹, В.М. Горбунов¹, О.А. Мельников², И.П. Жигарева¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия;

²АНО <Гута Клиник>. Москва, Россия

Influence of betahistine dihydrochloride and antihypertensive medication combination on neurological status and quality of life in patients with stable arterial hypertension and vertigo

G.F. Andreeva¹, S.Yu. Martsevich¹, A.D. Deev¹, V.M. Gorbunov¹, O.A. Melnikov², I.P. Zhigareva¹

¹State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development;

²Guta Clinic. Moscow, Russia

Цель. Оценить влияние на качество жизни (КЖ), неврологический статус больных стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) комбинированной терапии бетагистина дигидрохлоридом (Бетасерк[®]) и лизиноприлом.

Материал и методы. В рандомизированном, перекрестном, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 67 больных стабильной АГ I-II ст., риск 2-3 (20% мужчин и 80% женщин). После 2-недельного периода отмены препаратов больных рандомизировали в группы лечения лизиноприлом или комбинацией Бетасерка[®] и лизиноприла. После терапии препаратами в течение месяца больных, через 2-недельный «отмывочный» период, переводили на другой курс. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценку КЖ проводили до и после каждого курса лечения, определение неврологического статуса – только после первого.

Результаты. Обе схемы лечения оказывали сопоставимый антигипертензивный эффект на основные показатели СМАД: при монотерапии лизиноприлом и при комбинированном лечении отмечалась тенденция к улучшению неврологического статуса, однако только в группе больных, принимавших лизиноприл и Бетасерк[®], произошло достоверное увеличение показателей теста максимально удаленной точки. При терапии лизиноприлом улучшились показатели по шкалам опросника КЖ, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие, при комбинированном лечении – физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам.

Заключение. Терапия лизиноприлом и комбинацией Бетасерка[®] и лизиноприла вызывала сопоставимый антигипертензивный эффект; комбинированная терапия более выражено положительно влияла на КЖ по сравнению с монотерапией лизиноприлом. Основной причиной, вызывающей головокружение, у больных стабильной АГ являлись хронические двухсторонние изменения вестибулярной системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, головокружение, антигипертензивная терапия, качество жизни, лизиноприл, Бетасерк[®].

Aim. To assess the effects of combined lisinopril and betahistine dihydrochloride (Betaserk[®]) therapy on quality of life (QoL) and neurological status in patients with stable, mild to moderate arterial hypertension (AH) and vertigo.

Material and methods. This randomized, cross-over, placebo-controlled study included 67 patients with stable, mild to moderate AH, Stage I-II, Risk 2-3 (20% of males, 80% of females). After two-week medication-free period, all participants were randomized into lisinopril or lisinopril plus Betaserk[®] groups. After one-month therapy and two-week wash-out period, patients moved to another group. Twenty-four-hour blood pressure monitoring (BPM), and QoL assessment were performed before and after each therapy course, neurological status was assessed after first course only.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (495) 627-03-08, 627-03-42

e-mail: galiya-61@mail.ru

Results. Both therapy schemes had similar antihypertensive effects on 24-hour BPM main parameters. Lisinopril monotherapy and combined treatment were both associated with neurological status improvement. But only in patients taking lisinopril and Betaserc[®], the results of most remote point test increased significantly. During lisinopril therapy, QoL parameters improved for scales on physical health self-esteem, workability, and positive psychological health self-esteem. Combined therapy was associated with improvement in scales on physical health self-esteem, workability, positive and negative psychological health self-esteem, social contact openness.

Conclusion. Lisinopril monotherapy and combined Betaserc[®] and lisinopril therapy had similar antihypertensive effect. Combined therapy improved QoL better than lisinopril monotherapy. In Stable АН patients, vertigo was typically caused by chronic bilateral pathology of vestibular system.

Key words: Arterial hypertension, vertigo, antihypertensive therapy, quality of life, lisinopril, Betaserc[®].

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них в экономически развитых странах [1]. Терапия антигипертензивными препаратами (АГП) по данным многих исследований [2-4] значительно снижает этот риск. Больные со стабильной мягкой и умеренной АГ имеют плохую приверженность лечению. В России только 21,6% мужчин и 45,7% женщин с АГ принимают АГП; лечатся эффективно – 5,7% и 17,5% соответственно [5]. Плохая приверженность лечению больных стабильной мягкой и умеренной АГ связана с отсутствием функциональных ограничений, бессимптомностью течения заболевания, появлением побочных эффектов при приеме лекарств, снижающих артериальное давление (АД). Вместе с тем, нередко больные АГ имеют сопутствующие заболевания и симптомы. К числу широко распространенных симптомов, сопровождающих АГ, относится головокружение. По данным отдела профилактической фармакологии оно встречается более чем у половины больных стабильной мягкой и умеренной АГ [6,7]. Таким образом, больным стабильной АГ нередко приходится сочетать прием АГП с терапией, уменьшающей выраженность головокружений. Больные стабильной АГ имеют плохую приверженность лечению, поэтому при назначении им медикаментов необходимо руководствоваться не только их эффективностью, но и влиянием этих лекарственных средств на качество жизни (КЖ) пациентов. Под КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим психическим, физическим и социальным состоянием [8,9]. Определенный интерес представляет оценка воздействия на КЖ больных стабильной АГ, страдающих головокружением, наиболее вероятной комбинации препаратов, снижающих АД и уменьшающих головокружение.

Целью настоящего исследования было оценить воздействие на КЖ, неврологический статус больных стабильной мягкой и умеренной АГ комбинированной терапии бетагистина дигидрохлоридом и лизиноприлом.

Выбор этой комбинации препаратов связан с тем, что в России для снижения АД чаще всего используются препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [10,11] – лизиноприл (Даприл[®], ПРО.МЕД.ЦС ПРАГА, Чешская Республика); наиболее широко известным лекарственным средством для уменьшения головокружений является бетагистина дигидрохлорид. (Бетасерк[®], Солвей Фарма, Германия) – аналог гистамина, который влияет на гистаминовые Н₁ и Н₃ рецепторы центрального и периферического звена вестибулярного аппарата.

Материал и методы

В рандомизированном, перекрестном, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 67 больных стабильной АГ I-II степеней по классификации ВНОК 2004, риск 2-3 (20% мужчин и 80% женщин). Критерии включения в исследование: возраст 25-70 лет; наличие стабильной АГ; среднее дневное АД (СрАД) по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) 135/85 мм рт.ст.; отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; отсутствие в анамнезе у больного болезни Меньера и заболеваний среднего и внутреннего уха; наличие приступов головокружения средней и более степени выраженности с частотой не < 3-4 раз в месяц; отсутствие в анамнезе факта приема в течение месяца препаратов, влияющих на метаболические процессы мозга (Пирацетам, Циннаризин и др.).

Исследование проводилось по следующему протоколу. После периода 2-недельной отмены препаратов больных рандомизировали в 2 группы лечения: I – лизиноприлом в дозе 10 мг 1 раз в сутки; II – комбинацией бетагистина дигидрохлорида 16 мг 3 раза в сутки и лизиноприла в дозе 10 мг 1 раз в сутки. При неэффективности терапии (СрАД после 2 недель лечения > 140/90 мм рт.ст.) доза лизиноприла могла быть увеличена до 20 мг/сут. В случае отсутствия эффекта от этой дозы лизиноприла на любом визите возможно было добавление индапамида. Закончив первый 4-недельный курс лечения, больных после отмены препаратов (2 недели) переводили на следу-

ющий курс. Оценка КЖ, выраженности головокружений, СМАД проводились исходно и в конце каждого курса; электрокардиограмма (ЭКГ) – только исходно и в конце исследования. Неврологический статус определялся исходно и в конце первого курса лечения. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

При СМАД использовались аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217. Анализировались усредненные характеристики систолического и диастолического АД (САД и ДАД), пульсового АД (ПАД), степень ночного снижения АД (СНС АД), вариабельность (Var) АД.

При оценке неврологического статуса больного проводились следующие пробы: проба Ромберга, усложненная проба Ромберга, время стояния на одной ноге с открытыми, закрытыми глазами, тест, оценивающий риск падения (максимально удаленная точка).

Выраженность головокружений исследовалась по опроснику ГНИЦ ПМ «Оценка головокружений и сопровождающих их симптомов» [6]. Опросник состоит из 4 частей: паспортная часть; оценка головокружений; анализ симптомов, сопровождающих головокружение; определение провоцирующих факторов. Снижение показателей шкал этого опросника свидетельствует об улучшении самочувствия.

Для изучения КЖ больных использовалась русская версия опросника Марбургского университета «General Well-Being Questionnaire» (GWBQ) [12,13]. Опросник включает 8 шкал оценки пациентами: своего физического самочувствия (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), межличностных отношений (VI), социальных способностей (VII) и сексуальных способностей только у мужчин (VIII шкала); последняя шкала не использовалась в исследовании. При изучении динамики GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным свидетельствуют об улучшении КЖ.

Результаты анализировали с помощью статистической программы SAS. Для расчета некоторых показателей СМАД были использованы статистические пакеты АВРМ-FIT и CV-SORT [14].

Результаты

В исследовании приняли участие 80% женщин и 20% мужчин. Средний возраст пациентов – $61,9 \pm 4,9$ лет, рост – $162,8 \pm 1,2$ см, вес – $77,6 \pm 1,4$ кг. Из исследования выбыли 12 человек, из них 6 – по независящим от приема препаратов причинам, 6 – из-за побочных эффектов, вызванных приемом препарата: у троих развился кашель при лечении лизиноприлом, у оставшихся – крапивница на фоне лечения Бетасерком®. На комбинированную терапию были переведены 5 пациентов. Группы лечения были сопоставимы по возрасту, полу, уровню амбулаторного АД, использованной средней дозе лизиноприла, исходным показателям КЖ и выраженности головокружений.

Исходные показатели АД по данным СМАД (таблица 1) перед лечением соста-

вили: САД – $145,3 \pm 1,6$, ДАД – $87,9 \pm 1,1$, ПАД – $57,4 \pm 1,2$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – $77,3 \pm 1,1$ уд/мин., Var САД – $13,5 \pm 0,4$, Var ДАД – $10,5 \pm 0,3$ мм рт.ст. При сопоставлении исходных показателей по двум рандомизированным группам лечения – САД, ДАД, ПАД, ЧСС, Var, достоверные различия отсутствовали.

Динамика основных показателей АД по данным СМАД (таблица 1). Терапия лизиноприлом и комбинацией препаратов приводила к достоверному снижению средних значений САД, ДАД и ПАД (суточных, дневных и ночных), причем результирующие показатели в обеих группах достоверно не отличались. Обнаружен разнонаправленный характер воздействия на Var ДАД: терапия лизиноприлом достоверно уменьшала дневную и суточную Var ДАД. Ни антигипертензивная, ни комбинированная терапия (лизиноприл и Бетасерк®) не оказывала влияние на ЧСС и СНС АД.

Таким образом, терапия лизиноприлом и комбинацией лизиноприла и Бетасерка® достоверно и сопоставимо снижала основные показатели СМАД. Var ДАДс и Var ДАДд при терапии лизиноприлом уменьшались, при лечении лизиноприлом в комбинации с Бетасерком® увеличивались. Кроме того, терапия по обеим схемам не оказывала эффекта на СНС АД и ЧСС.

Исходный неврологический статус. Неврологический статус больных стабильной АГ исследовали до и после 1 курса лечения. Исходно, по группе в целом у 26% больных наблюдался спонтанный нистагм, у 7% – неустойчивая проба Ромберга, у 67% – неустойчивая усложненная проба Ромберга. Среднее время стояния на одной ноге с открытыми глазами составило – $20,0 \pm 1,2$ сек, с закрытыми глазами – $5,9 \pm 0,8$ сек. Показатель теста, оценивающего риск падения (максимально удаленная точка) был равен $32,0 \pm 0,9$ см (таблица 2). Динамика показателей, характеризующих неврологический статус на фоне длительного лечения, в таблице 2. Хотя на фоне обоих режимов лечения отмечалось улучшение показателей, характеризующих неврологический статус (уменьшение количества больных, имеющих нистагм, неустойчивую пробу Ромберга) однако эти изменения были недостоверны, за исключением результатов теста максимально удаленной точки. Комбинированная терапия лизиноприлом

Таблица 1

Динамика основных показателей СМАД ($M \pm m$) при терапии лизиноприлом (Л) и комбинацией Бетасерка® и лизиноприла (Б+Л)

Показатели СМАД	Препарат	До лечения	В конце курса лечения	p<
СрСАДс (мм рт.ст.)	Л	142,5±2,4	127,6±1,4	***
	Б+Л	138,7±2,0	128,2±1,6	***
СрДАДс (мм рт.ст.)	Л	84,0±1,6	76,2±1,1	***
	Б+Л	82,7±1,5	76,9±1,0	***
СрСАДд (мм рт.ст.)	Л	146,8±2,5	131,6±3,2	***
	Б+Л	143,8±2,1	132,4±1,0	***
СрДАДд (мм рт.ст.)	Л	88,7±1,7	80,0±1,7	***
	Б+Л	87,0±1,5	80,8±1,0	***
СрСАДн (мм рт.ст.)	Л	133,8±2,8	120,3±1,7	***
	Б+Л	128,3±2,1	119,3±1,7	***
СрДАДн (мм рт.ст.)	Л	75,7±1,8	68,6±1,2	***
	Б+Л	73,6±1,6	69,1±1,1	**
СрПАДс (мм рт.ст.)	Л	58,5±1,7	51,4±1,1	***
	Б+Л	56,0±1,5	51,4±1,0	***
СрПАДд (мм рт.ст.)	Л	58,1±1,9	51,6±1,1	***
	Б+Л	56,8±1,6	51,6±1,1	***
СрПАДн (мм рт.ст.)	Л	58,1±1,9	51,7±1,2	***
	Б+Л	54,6±1,5	50,9±1,2	**
Вар САДс (мм рт.ст.)	Л	14,1±0,6	12,7±0,3	
	Б+Л	13,0±0,5	13,3±0,4	
Вар САДд (мм рт.ст.)	Л	14,0±0,5	13,2±0,4	
	Б+Л	13,0±0,5	13,8±0,4	
Вар САДн (мм рт.ст.)	Л	11,7±0,6	11,0±0,5	
	Б+Л	12,9±0,7	11,8±0,5	
Вар ДАДс (мм рт.ст.)	Л	14,1±0,6	12,7±0,3	*
	Б+Л	13,0±0,5	13,3±0,4	*
Вар ДАДд (мм рт.ст.)	Л	10,6±0,3	10,3±0,3	*
	Б+Л	9,7±0,3	10,3±0,3	*
Вар ДАДн (мм рт.ст.)	Л	9,2±0,5	9,2±0,4	
	Б+Л	10,4±0,6	9,7±0,4	

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе; с – сутки, д – день, н – ночь.

и Бетасерком® достоверно улучшала показатели этого теста.

Таким образом, длительная терапия как лизиноприлом, так и комбинацией лизиноприла и Бетасерка® хотя и вызывала благоприятные изменения неврологического статуса, однако статистически значимым было лишь улучшение показателей теста максимально удаленной точки в группе больных, принимавших лизиноприл и Бетасерк®.

Исходные показатели, характеризующие головокружения и сопровождающие их симптомы согласно опроснику ГНИЦ ПМ (таблица 3) не имели достоверных различий в двух группах лечения. В основном у больных отмечена средняя степень выраженности головокружения, которое длилось секунды-минуты, возникало с частотой несколько раз в месяц или в неделю и характеризовалось как ощущение неустой-

чивости > 85% больных, в меньшей степени как собственное вращение (68%) или вращение предметов (70%). Головокружение часто сопровождалось вялостью или бледностью лица – 76% и 66% соответственно.

К числу наиболее распространенных факторов, провоцирующих возникновение головокружений у больных стабильной АГ, относятся следующие: повышение АД (67%), стрессорные факторы (53%), повороты головы (57%), изменения погоды (49%). Подавляющее большинство пациентов указывало сразу на несколько причин, ведущих к возникновению приступов головокружения, что свидетельствует о многокомпонентном характере возникновения головокружений у этой группы больных.

Динамика показателей, характеризующих головокружение и сопровождающие их симпто-

Таблица 2

Динамика показателей, характеризующих неврологический статус ($M \pm m$), на фоне 4-недельного курса лечения

Показатели	Л		Б+Л	
	Исходно	В конце курса лечения	Исходно	В конце курса лечения
Нист (%)	20,0±8,16	5,0±5,0	30,0±8,5	12,0±6,6
П. Ромб. (%)	7,7±5,3	5,0±5,0	6,67±4,6	4,0±4,0
Ром/усл. (%)	61,5±9,7	40,0±11,2	70,0±8,5	52,0±10,2
Ст/отк.гл. (сек)	22,27±1,7	20,7±0,8	18,10±1,71	18,00±0,78
Ст/закр.гл. (сек.)	6,04±1,2	5,1±0,9	5,8±1,19	5,12±1,19
Макс.откл. (см)	32,08±1,3	33,2±1,32	32,02±1,22	36,2±1,12**

Примечание: ** - $p < 0,01$ – достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе; Нист – нистагм; П. Ромб. – проба Ромберга; Ром/усл. – усложненная проба Ромберга; Ст/отк.гл. – стояние на одной ноге с открытыми глазами; Ст/закр.гл. – стояние на одной ноге с закрытыми глазами; Макс.откл. – максимально удаленная точка (оценка риска падения); Л – лизиноприл, Б+Л – Бетасерк[®]+ лизиноприл.

мы. При терапии комбинацией препаратов и при лечении только АГП отмечалось снижение интенсивности головокружений, частоты и длительности приступов, что повлияло и достоверно улучшило суммарный результат, характеризующий головокружение и суммарный эффект, оценивающий симптомы, сопровождающие головокружение. Результирующий показатель для шкалы провоцирующих факторов изменился недостоверно, хотя характеристики основных факторов, вызывавших головокружение (повышение АД, повороты головы), достоверно улучшались при терапии по обеим схемам, причем комбинация Бетасерка[®] и лизиноприла в большей степени воздействовала на такие провоцирующие моменты, как повороты тела и головы, а монотерапия лизиноприлом – на стресс и повышение АД.

Таким образом, у большинства больных АГ, участвовавших в исследовании, головокружения были непродолжительными и имели среднюю степень выраженности. Повышение АД, стрессорные воздействия, повороты головы – наиболее распространенные факторы, провоцирующие возникновение головокружений, у больных стабильной АГ. Лечение комбинацией лизиноприла и Бетасерка[®] и только лизиноприлом достоверно улучшало суммарные показатели, характеризующие как сами головокружения, так и симптомы сопровождающие его. Комбинация Бетасерка[®] и лизиноприла в большей степени воздействовала на такие провоцирующие обстоятельства, как повороты тела и головы, а монотерапия лизиноприлом – на стресс и повышение АД.

Динамики показателей, характеризующих КЖ по данным методики GWBQ (таблица 4,

рисунок 1). Исходные показатели КЖ, представленные в таблице 2, в двух рандомизированных группах лечения достоверно не отличались. Длительная терапия только АГП и в комбинации с Бетасерком[®] улучшала параметры всех шкал, но достоверные изменения отмечались лишь по некоторым. При лечении только АГП выявлено улучшение по шкалам I-III (физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие), в комбинации с Бетасерком[®] – I-IV, VII (физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам). На фоне приема препаратов по обеим схемам улучшились настроение и самочувствие больных в последнюю неделю перед опросом.

Таким образом, терапия как лизиноприлом, так и комбинацией лизиноприла и Бетасерка[®] позитивно воздействовала на все параметры КЖ, однако достоверные изменения произошли лишь по некоторым: при терапии лизиноприлом выявлено улучшение показателей по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие, при лечении комбинацией лизиноприла и Бетасерка[®] – физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам. При сопоставлении воздействия на КЖ терапии лизиноприлом и комбинации лизиноприла с Бетасерком[®], последняя оказывала более выраженное благоприятное воздействие на КЖ. Кроме того, в группе больных стабильной АГ, принимавших Бетасерк[®], в большей степени улучшались самочувствие и настроение.

Таблица 3

Динамика показателей шкал, характеризующих головокружение и ощущения, сопровождающие головокружение

	Лизиноприл		Лизиноприл и Бетасерк®	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I. Характеристика головокружений				
Суммарный показатель	15,35±0,79	9,49±0,87***	14,16±0,78	8,61±0,77***
II. Характеристика ощущений, сопровождающих головокружение				
Суммарный показатель	11,64±1,24	7,58±1,03***	10,69±1,22	6,68±0,84***
III. Факторы, провоцирующие возникновение головокружения				
		21. Стресс		
	0,61±0,09	0,38±0,06***	0,53±0,09	0,38±0,07
		22. Повышение АД		
	0,74±0,08	0,55±0,07***	0,66±0,08	0,49±0,07**
		23. Понижение АД		
	0,16±0,07	0,15±0,05	0,19±0,07	0,17±0,05
		24. Простудные заболевания		
	0,13±0,06	0,09±0,04	0,13±0,06	0,08±0,04
		25. Изменения погоды от пасмурной к ясной		
	0,42±0,09	0,53±0,07	0,44±0,09	0,38±0,07
		26. Изменения погоды от ясной к пасмурной		
	0,55±0,09	0,44±0,07*	0,40±0,09	0,04±0,07
		27. Любые изменения погоды		
	0,45±0,09	0,40±0,07	0,56±0,09	0,45±0,07
		28. Повороты головы		
	0,55±0,09	0,53±0,07	0,63±0,09	0,41±0,07*
		29. Повороты тела		
	0,36±0,09	0,31±0,06*	0,50±0,09	0,17±0,052**
		30. Мелькание предметов перед глазами		
	0,36±0,09	0,38±0,07	0,38±0,09	0,34±0,07
		31. Прием препаратов		
	0,09±0,054	0,04±0,03*	0,03±0,031	0,02±0,02
		32. Без видимых причин		
	0,39±0,10	0,34±0,06	0,49±0,09	0,28±0,07**

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 – достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе.

Можно сделать вывод, что лечение комбинацией лизиноприла и Бетасерка® или только лизиноприлом достоверно и сопоставимо снижало АД, улучшало показатели, характеризующие головокружение и сопровождающие его симптомы, параметры КЖ, благоприятно воздействовало на неврологический статус. Вместе с тем, при лечении лизиноприлом и Бетасерком® КЖ улучшилось по большему числу шкал, охватывающих все составляющие КЖ, по сравнению с монотерапией лизиноприлом. Комбинация Бетасерка® и лизиноприла в большей степени воздействовала на такие провоцирующие факторы, как повороты тела и головы, положительно влияла на результаты неврологического теста, оценивающего риск падения, в то время как монотерапия лизиноприлом оказывала

преимущественное влияние на такие провоцирующие факторы как стресс и повышение АД.

Обсуждение

При анализе динамики основных параметров СМАД обнаружено, что лизиноприл достоверно снижал средние показатели САД, ДАД, дневную и суточную Вар и не влиял на ЧСС и СНС АД. По данным крупных исследований, посвященных этой проблеме [24-26], прием современных АГП может оказывать различное воздействие на характеристики суточного ритма, в частности сглаживать суточный профиль (СП) АД, сдвигая СНС АД в сторону состояния «non-dipper». Поэтому эффект АГП на СНС АД и Вар, в т.ч. и в настоящем исследовании нельзя оценить однозначно. Таким образом,

Таблица 4

Динамика показателей КЖ по данным метода GWBQ ($M \pm m$, в баллах) на фоне 12- недельного курса лечения

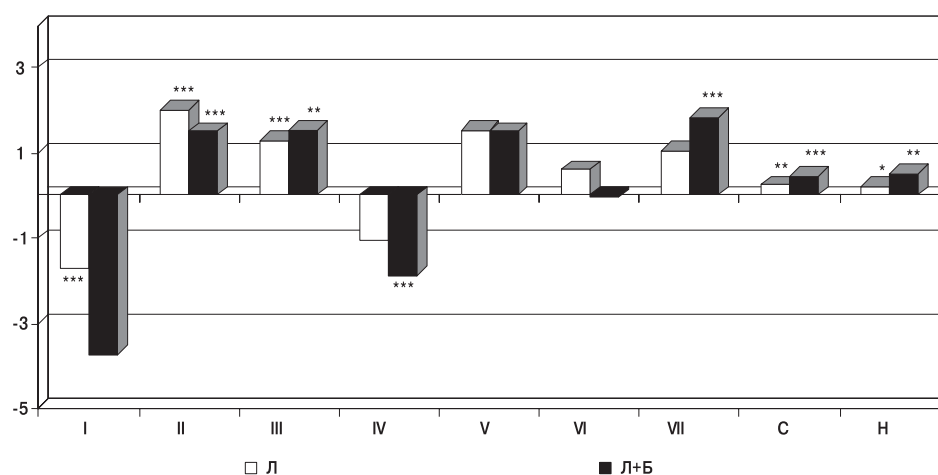
Шкалы GWBQ	Лизиноприл (индапамид)		Лизиноприл + Бетасерк®	
	Исходно	В конце курса лечения	Исходно	В конце курса лечения
I	12,84±1,07	11,11±0,78***	13,61±1,09	9,89±0,86***
II	13,28±,41	15,28±0,36***	14,09±0,52	15,60±0,40***
III	7,66±0,52	9,04±0,42***	8,18±0,55	9,72±0,39**
IV	10,63±1,1	9,61±0,77	11,73±0,85	9,84±0,78***
V	14,36±0,79	15,89±0,55	14,30±0,66	15,81±0,53
VI	8,28±0,63	8,89±0,34	8,79±0,55	8,74±0,35
VII	13,03±0,64	14,18±0,57	12,88±0,69	14,61±0,49***
Самоч.	4,00±0,13	4,24±0,09**	3,84±0,13	4,39±0,09***
Настр.	3,84±0,13	4,04±0,10*	3,66±0,13	4,26±0,09**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе; самоч. – самочувствие в последнюю неделю; настр. – настроение в последнюю неделю.

отсутствие влияния на СНС АД, уменьшение дневной и суточной Вар не может рассматриваться как неблагоприятная фармакодинамическая характеристика современных АГП.

При анализе исходной симптоматики головокружений у больных стабильной АГ, принявших участие в исследовании, в большинстве случаев приступы головокружения были непродолжительны, возникали с частотой несколько раз в месяц, характеризовались ощущением потери равновесия, провоцировались повышением АД, поворотами головы. Подобная симптоматика головокружений характерна для двухсторонней вестибулярной недостаточности вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма в вестибулярных структурах. Наиболее частой причиной подобных нарушений служит снижение притока крови вследствие атеросклеротического поражения сонных, позвоночных артерий и возрастных изменений шейных позвонков [15,16]. Нарушение кровоснабжения

может иметь место как в центральном, так и в периферическом звене вестибулярного аппарата: недостаточность кровотока в бассейне позвоночных и шейных артерий приводит к ишемии нижней части ствола мозга, нарушение питания в бассейне вертебральной артерии, в т.ч. концевой внутренней слуховой артерии – лабиринта. Применение Бетасерка® в комбинации с другими АГП больными АГ с головокружением в данном случае патогенетически обосновано. Бетасерк® – аналог гистамина, может воздействовать и на центральное, и на периферическое звено вестибулярного аппарата. Препарат непосредственно влияет на гистаминовые H_1 -рецепторы сосудов и опосредованно, через воздействие на H_3 -рецепторы улучшает микроциркуляцию лабиринта; кроме того, он улучшает мозговую кровоток согласно данным доплерографии и реовазографии, перфузию в мозжечке, что благоприятно влияет на центральную составляющую головокружения у этой группы



Примечание: * - $< 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$; Л – лизиноприл, Л+Б – лизиноприл + Бетасерк®.

Рис. 1 Динамика показателей КЖ по данным метода GWBQ ($M \pm m$, в баллах) на фоне 12-недельного курса лечения.

больных [17,18]. По результатам настоящего исследования, самой частой причиной возникновения головокружения у больных стабильной АГ является повышение АД – один из основных провоцирующих факторов, которые приводят к нарушению венозного оттока из полости черепа по поперечным синусам и переполнению венозного русла лабиринта [10], что вызывает головокружение. Применение Бетасерка® при повышении АД оправдано, поскольку улучшает венозный отток из полости черепа [10].

При анализе динамики показателей КЖ выявлено, что терапия лизиноприлом и лечение комбинацией лизиноприла и Бетасерка® улучшали характеристики КЖ, настроения и самочувствия больных стабильной АГ. Благоприятное воздействие на КЖ Бетасерка® вероятно связано с тем, что препарат, влияя на гистаминовые рецепторы, улучшает микроциркуляцию лабиринта, мозговой кровотоков и перфузию крови в мозжечке [17,18]. Позитивное воздействие ИАПФ на КЖ было продемонстрировано во многих исследованиях, в т.ч. проведенных в ГНИЦ ПМ [19-21]. По мнению некоторых авторов, подобный благоприятный эффект ИАПФ на КЖ, самочувствие и настроение больных АГ возможно связан с влиянием препаратов этой группы на уровень ангиотензина II в центральной нервной системе, β-эндорфинов, центральную катехоламинэргическую функцию [22,23].

При сопоставлении эффекта длительного приема лизиноприла и комбинации лизиноприла и Бетасерка® на КЖ было отмечено, что комбинированная терапия оказывает более выраженный благоприятный эффект на КЖ. Длительный прием лизиноприла улучшает КЖ по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие, а длительная комбинированная терапия улучшает практически все составляющие КЖ больных стабильной АГ и оказывает положительное воздействие на самочувствие и настроение больных стабильной АГ. Следует напомнить, что в настоящем исследовании оба режима лечения вызывали сопоставимое снижение амбулаторного АД. Поэтому, более выраженный позитивный эффект комбинированной терапии на КЖ объясняется не большим антигипертензивным эффектом, а вероятно тем, что Бетасерк® улучшает микроциркуляцию лабиринта, мозговой кровотоков, перфузию в

мозжечке и суммирует эффект положительного воздействия на КЖ и лизиноприла, и свой.

Выводы

Оценка воздействия препаратов на основные показатели СМАД:

- терапия и лизиноприлом, и комбинацией лизиноприла и Бетасерка® больных стабильной АГ по достоверно снижала основные показатели СМАД – средние САД, ДАД, ПАД;
- лечение больных АГ по обеим схемам не влияло на ЧСС и СНС АД;
- суточная и дневная Вар ДАД при терапии лизиноприлом уменьшалась, при лечении лизиноприлом в комбинации с Бетасерком® – увеличивалась;
- воздействие на уровень АД комбинированного приема Бетасерка® и лизиноприла и монотерапии лизиноприлом было сопоставимо.

Оценка эффекта препаратов на КЖ :

- выявлен благоприятный эффект на КЖ длительного приема лизиноприла и комбинации лизиноприла с Бетасерком®;
- при терапии лизиноприлом улучшились показатели по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие, при лечении комбинацией лизиноприла и Бетасерка® – физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам;
- лечение по обеим схемам улучшало настроение и самочувствие больных АГ в предшествующую перед опросом неделю;
- при сопоставлении влияния на КЖ терапии лизиноприлом и комбинации лизиноприла и Бетасерка®, последняя оказывала более выраженный позитивный эффект на КЖ; в группе больных стабильной АГ, принимавших Бетасерк®, в большей степени улучшались самочувствие и настроение;
- длительная терапия комбинацией лизиноприла и Бетасерка® обладала хорошей эффективностью и переносимостью.

Оценка эффекта препаратов на головокружения:

- лечение по обеим схемам благоприятно снижало степень выраженности головокружений и сопровождающих их симптомов

у больных стабильной АГ, уменьшало риск возникновения приступов головокружения от основных провоцирующих факторов: повышение АД, повороты головы и тела;

- комбинация Бетасерка® и лизиноприла в большей степени влияла на такие провоцирующие факторы, как повороты тела и головы, а монотерапия лизиноприлом – на стресс и повышение АД.

Оценка воздействия препаратов на неврологический статус:

- при монотерапии лизиноприлом и при лечении комбинацией препаратов отмечалась тенденция к улучшению неврологического

статуса, однако только в группе больных, принимавших лизиноприл и Бетасерк®, произошло достоверное увеличение показателей теста максимально удаленной точки (оценка риска падения);

- исходя из жалоб, характера течения и факторов, провоцирующих головокружения, основными причинами их вызывающими у больных стабильной АГ, являлись хронические двухсторонние изменения вестибулярной системы вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма вестибулярных структур, в т.ч. венозного оттока из полости черепа из-за повышения АД.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
2. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50: 272-98.
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 355: 865-72.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carrutgers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 317: 1755-62.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Артериальная гипертензия. Информированность, лечение, контроль. Укреп здоровья профил забол 2001; 4: 3-7.
6. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Жигарева И.П. и др. Распространенность и наиболее частые причины возникновения головокружения у больных со стабильной артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профил 2004; 2: 17-24.
7. Oosterveld WJ. Current diagnostic techniques in vestibular disorders. Acta Otolaryngol 1991; 479(Suppl): 29-34.
8. Леви Л., Андерсон А. Народонаселение, окружающая среда и качество жизни. Москва «Медицина» 1979.
9. Crooq SH, Levine S, Testa MA, et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. The New Engl J Med 1986; 314(26): 1657-64.
10. Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Дроздов В.Н. Организационные мероприятия по борьбе с артериальной гипертензией в г. Москве. РКЖ 2003; 5: 5-10.
11. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. РФК 2005; 1: 9-12.
12. Siegrist J, Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. Soc Sci Med 1989; 29(3): 463-8.
13. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP, et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. J Drug Dev Clin Pract 1996; 8(2): 61-76.
14. Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996; 1: 347-54.
15. Burns RA. Basilar vertebral artery insufficiency as a cause of vertigo; in the Otolaryng. Clinics of North America, Symposium on vertigo. Philadelphia. London. Toronto 1973.
16. Головокружение. Под ред. М.Р. Дикса, Дж.Д. Худа. Москва 1989.
17. Афанасьева С.А., Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М. Изолированное системное головокружение: патогенез и эффективность бетагистина (бетасерка). Невролог ж 2003; 4: 38-41.
18. James AL, Burton MJ. Betahistine for Meniere's disease or syndrome (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford 2001.
19. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Айвазян Т.А. и др. Влияние телмисартана на психологический статус и качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией. Экспер клин фармак 2004; 67(6): 36-40.
20. Pessano B, La Brocca A, Pozzallo G, et al. Antihypertensive efficacy and effects on quality of life of captopril in mild-to-moderate arterial hypertension. Minerva Med 1989; 80(6): 595-8.
21. Zubenko GS, Nixon RA. Mood elevating effect of captopril in depression patients. Am J Psychiatry 1984; 141: 110-1.
22. Costall B, Kelly ME, Naylor RS, Tomkins DM. ACE inhibition and cognition. The international symposium on ACE inhibition. London 1989; 14-7.
23. Baranowska D, Brazsko JJ, Wisniewski K. Effect of angiotensin II and vasopressin on acquisition and extinction of conditioned avoidance in rats. Psychopharmacology 1983; 81: 247-51.
24. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваск тер профил 2003; 1: 17-25.
25. Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. J Hypertens 2000; 1725-9.
26. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. Blood Pressure 1995; 4: 148-56.

Поступила 23/03-2006