

## Оценка действия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни больных стабильной артериальной гипертензией и головокружением

Г.Ф. Андреева<sup>1</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>1</sup>, В.М. Горбунов<sup>1</sup>, О.А. Мельников<sup>2</sup>, В.П. Воронина<sup>1</sup>, И.П. Жигарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава;

<sup>2</sup>АНО «Гута Клиник». Москва, Россия

## Influence of betahistidine dihydrochloride and antihypertensive medications on quality of life in patients with stable arterial hypertension and vertigo

G.F. Andreeva<sup>1</sup>, S.Yu. Martsevich<sup>1</sup>, V.M. Gorbunov<sup>1</sup>, O.A. Melnikov<sup>2</sup>, V.P. Voronina<sup>1</sup>, I.P. Zhigareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation;

<sup>2</sup>Guta Clinic. Moscow, Russia

**Цель.** Оценить действие комбинированной терапии лизиноприлом и бетагистина дигидрохлоридом на качество жизни (КЖ), степень снижения артериального давления (АД) у больных стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией (МАГ и УАГ) и сопутствующим головокружением.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 67 больных стабильной МАГ и УАГ и головокружением. Динамика АД оценивалась путем суточного мониторинга (СМ) АД, КЖ с помощью опросника Марбургского университета, выраженность головокружений – опросника ГНИЦ ПМ.

**Результаты.** При сопоставлении результатов лечения только антигипертензивными препаратами (лизиноприл) и комбинированной терапии (лизиноприл и бетагистина дигидрохлорид) обнаружено, что оба вида лечения приводят к сопоставимому снижению АД. На фоне комбинированной терапии отмечалось улучшение практически всех составляющих КЖ, в то время как на монотерапии лизиноприлом – лишь некоторых. Длительная терапия указанными препаратами улучшила показатели шкал, характеризующих головокружение и сопровождающих его симптомов. Результаты этого действия сопоставимы в двух группах лечения. Основной причиной головокружения являлись расстройства вестибулярной системы вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма, в т.ч. венозного оттока из полости черепа из-за повышения АД. Длительная комбинированная терапия обладает хорошей эффективностью и переносимостью.

**Заключение.** Комбинированное лечение бетагистина дигидрохлоридом и лизиноприлом и монотерапия лизиноприлом сопоставимо снижали АД. Данная комбинация более значима уменьшала степень выраженности головокружения. Отмечалось улучшение показателей по большему количеству шкал опросника КЖ на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, качество жизни, головокружение, бетагистина дигидрохлорид.

**Aim.** To assess the effects of combined lisinopril and betahistidine dihydrochloride therapy on quality of life (QoL) and blood pressure (BP) in patients with stable, mild to moderate arterial hypertension and vertigo.

**Material and methods.** The study included 67 patients with stable, mild to moderate AH and vertigo. BP dynamics was assessed by 24-hour BP monitoring, QoL – by Marburg University Questionnaire, vertigo severity – by the questionnaire of State Research Center for Preventive Medicine.

**Results.** Both antihypertensive treatment (lisinopril monotherapy) and combined treatment (lisinopril plus betahistidine dihydrochloride) equally decreased BP levels. Lisinopril monotherapy improved only a few of QoL parameters, and combined therapy beneficially influenced virtually all of them. Long-term combined treatment decreased severity of vertigo and accompanying symptoms in both study groups. The most typical vertigo cause was distur-

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 921-00-93, 251-66-76

e-mail: oganov@online.ru

bance of vestibular structures' blood flow and metabolism, including restricted venous reflow due to BP increase. Long-term combined therapy was effective and well-tolerated.

**Conclusion:** Combined betahistidine dihydrochloride and lisinopril therapy was similar to lisinopril monotherapy, regarding BP reduction and vertigo symptoms improvement. At the same time, combined therapy improved more QoL parameters than monotherapy.

**Key words:** arterial hypertension, quality of life, vertigo, betahistidine dihydrochloride.

Больные стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией (МАГ и УАГ), составляющие большинство среди пациентов с АГ, как правило, имеют низкую приверженность лечению. Это связано с несколькими причинами: болезнь нередко протекает бессимптомно; пациенты с АГ не имеют физических ограничений; прием препаратов, снижающих артериальное давление (АД), нередко может сопровождаться побочными эффектами, которые ухудшают качество жизни (КЖ) больных. Вместе с тем, антигипертензивная терапия у этой группы больных значительно сокращает риск сердечно-сосудистой смертности [1,2]. В последние годы для повышения приверженности больных АГ лечению при назначении антигипертензивных препаратов необходимо руководствоваться не только их эффективностью, но и влиянием на КЖ. Под КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим психическим, физическим и социальным состояниями [3,4]. Нередко больные АГ имеют сопутствующие заболевания и симптомы, свидетельствующие о поражении органов-мишеней. К числу широко распространенных симптомов, сопровождающих АГ, относится головокружение; оно встречается более чем у половины больных стабильной МАГ и УАГ [5]. Этим больным нередко помимо антигипертензивных препаратов необходимо принимать средства, уменьшающие выраженность головокружения, например бетагистина дигидрохлорид (Бетасерк®, Солвей Фарма, Германия). Цель исследования – оценить действие на КЖ у больных стабильной АГ и головокружением комбинированного приема Бетасерка® и антигипертензивного препарата – ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) лизиноприла (Даприл, ПРО.МЕД.ЦС ПРАГА а.о., Чешская Республика)

### Материалы и методы

В рандомизированном, перекрестном, плацебо-контролируемом исследовании участвовали 67 больных стабильной АГ I-II ст. согласно классификации ВОЗ/

МОАГ 1999, риск 2-3; 20% мужчин и 80% женщин. Все пациенты соответствовали следующим критериям включения в исследование: возраст 25-70 лет; отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; среднее дневное АД – 135/85 мм рт.ст.; наличие приступов головокружения средней и более степеней выраженности с частотой  $\geq 3-4$  раза в месяц; отсутствие в анамнезе у больного болезни Меньера и заболеваний среднего и внутреннего уха; отсутствие в анамнезе факта приема в течение месяца препаратов, влияющих на метаболические процессы мозга (Пирацетам, Циннаризин и др.).

Исследование проводилось по следующему протоколу. После 2-недельного периода отмены антигипертензивных препаратов больные проходили первичное физикальное обследование и рандомизировались в 2 группы лечения: 1) Даприлом – в дозе 10 мг 1 раз в сутки; или 2) комбинацией Бетасерка® 16 мг 3 раза в сутки и Даприла – в дозе 10 мг 1 раз в сутки. При неэффективности терапии – среднесуточное дневное АД после двух недель лечения  $> 140/90$  мм рт.ст., доза лизиноприла увеличивалась 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, больные после 2-недельной отмены препаратов переводились на следующий курс. Оценку КЖ, выраженности головокружений, СМАД выполняли исходно, в промежутке между курсами и в конце каждого курса, электрокардиограммы (ЭКГ) – только исходно и в конце исследования. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

При СМАД использовались аппараты фирмы Spacelabs 90207 и 90217. Анализировались следующие показатели: усредненные характеристики систолического АД (САД) и диастолического (ДАД), пульсового АД (ПАД), степень ночного снижения АД (СНС АД).

Для изучения КЖ больных использовалась русская версия опросника Марбургского университета «General Well-Being Questionnaire» (GWBQ) [6,7]. Опросник включает в себя 8 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), межличностных отношений (VI) и социальных способностей (VII шкала) и два вопроса о настроении и самочувствии на момент опроса. При оценке динамики GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствует об улучшении КЖ. Головокружения оценивались по опроснику ГНИЦ ПМ «Оценка головокружений и сопровождающих их симптомов» [5]. Опросник состоит из 4 частей: паспортная часть; характеристика головокружений; оценка симптомов, сопровождающих головокружение; определение провоцирующих факторов.

Результаты анализировались с помощью программы SAS.

### Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 67 человек; 80% женщин, 20% мужчин. Средний возраст пациентов составил  $61,9 \pm 4,9$  лет, рост  $162,8 \pm 1,2$  см, вес –  $77,6 \pm 1,4$  кг. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню амбулаторного АД, использованной средней дозе лизиноприла, исходным показателям КЖ и степени выраженности головокружений. Из исследования выбыли 12 человек, из них 6 – по независящим от приема препаратов причинам, 6 – из-за побочных эффектов, вызванных препаратом: у 3 развился кашель при назначении лизиноприла, у оставшихся – крапивница на фоне лечения Бетасерком®.

#### Динамика показателей амбулаторного АД.

В группе больных, принимавших только антигипертензивные препараты, и в группе комбинированного лечения (антигипертензивная терапия + Бетасерк®) к концу курса достоверно снизились средние значения САД, ДАД, ПАД (суточные, дневные и ночные), причем резуль-

тирующие показатели в обеих группах достоверно не отличались. Ни антигипертензивная, ни комбинированная терапия не оказывали влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и СНС АД (таблица 1).

Таким образом, прием лизиноприла как в комбинации с Бетасерком®, так и без него достоверно снижал основные показатели СМАД, причем добавление к антигипертензивной терапии Бетасерка® не влияло на степень изменения показателей СМАД.

**Динамика показателей, характеризующих КЖ.** Длительная моно- и комбинированная терапия улучшала показатели всех шкал, но достоверные изменения отмечались лишь по некоторым. При лечении только лизиноприлом зафиксировано улучшение по шкалам 1, 2, 3, в комбинации с Бетасерком® – 1, 2, 3, 4, 7. На фоне приема препаратов по обеим схемам у пациента улучшилось настроение и самочувствие на момент осмотра (таблица 2).

Таким образом, добавление к антигипертензивной терапии лизиноприлом Бетасерка® значительно улучшало показатели КЖ. Лечение благоприятно действовало на физическое

Таблица 1

Динамика показателей СМАД ( $M \pm m$ ) на фоне терапии лизиноприлом (Л) и комбинации Бетасерка® и лизиноприла (Б+Л)

| Показатели СМАД                  | Препарат | До лечения | В конце курса лечения | p<  |
|----------------------------------|----------|------------|-----------------------|-----|
| Среднее САД за сутки (мм рт.ст.) | Л        | 142,5±2,4  | 127,6±1,4             | *** |
|                                  | Б+Л      | 138,7±2,0  | 128,2±1,6             | *** |
| Среднее ДАД за сутки (мм рт.ст.) | Л        | 84,0±1,6   | 76,2±1,1              | *** |
|                                  | Б+Л      | 82,7±1,5   | 76,9±1,0              | *** |
| Среднее САД за день (мм рт.ст.)  | Л        | 146,8±2,5  | 131,6±3,2             | *** |
|                                  | Б+Л      | 143,8±2,1  | 132,4±1,0             | *** |
| Среднее ДАД за день (мм рт.ст.)  | Л        | 88,7±1,7   | 80,0±1,7              | *** |
|                                  | Б+Л      | 87,0±1,5   | 80,8±1,0              | *** |
| Среднее САД за ночь (мм рт.ст.)  | Л        | 133,8±2,8  | 120,3±1,7             | *** |
|                                  | Б+Л      | 128,3±2,1  | 119,3±1,7             | *** |
| Среднее ДАД за ночь (мм рт.ст.)  | Л        | 75,7±1,8   | 68,6±1,2              | *** |
|                                  | Б+Л      | 73,6±1,6   | 69,1±1,1              | *** |
| Среднее ПАД за сутки (мм рт.ст.) | Л        | 58,5±1,7   | 51,4±1,1              | **  |
|                                  | Б+Л      | 56,0±1,5   | 51,4±1,0              | *** |
| Среднее ПАД за день (мм рт.ст.)  | Л        | 58,1±1,9   | 51,6±1,1              | *** |
|                                  | Б+Л      | 56,8±1,6   | 51,6±1,1              | *** |
| Среднее ПАД за ночь (мм рт.ст.)  | Л        | 58,1±1,9   | 51,7±1,2              | *** |
|                                  | Б+Л      | 54,6±1,5   | 50,9±1,2              | **  |

Примечание: \* – достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе (\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

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

| Шкалы<br>QWBQ | Лизиноприл (+индапамид) |                          | Лизиноприл+Бетасерк® |                          |
|---------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
|               | Исходно                 | В конце курса<br>лечения | Исходно              | В конце курса<br>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***            |

Примечание: \* – достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе (\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам, в то время как при монотерапии лизиноприлом улучшение наступило по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие.

**Динамика показателей, характеризующих головокружение и сопровождающие их симптомы.** При моно- и комбинированной терапии достоверно улучшился суммарный показатель, характеризующий головокружение и показатель, оценивающий симптомы, сопровождающие головокружение. Суммарный показатель, для шкалы провоцирующих факторов изменился недостоверно, хотя по показателям отдельных из них, вызывающих головокружение – повышение АД, повороты головы, отмечалось их достоверное улучшение при том и другом видах терапии.

Подавляющее большинство больных жаловалось на головокружения средней степени выраженности, которые длились секунды-минуты, возникало с частотой несколько раз в месяц или в неделю и характеризовались как ощущение неустойчивости > 85% больных, в меньшей степени как собственное вращение или вращение предметов – 68% и 70% пациентов, соответственно. Головокружение часто сопровождалось вялостью или бледностью лица – 76% и 66% соответственно. Обнаружены следующие наиболее распространенные факторы, провоцирующие возникновение головокружений у больных стабильной АГ: повышение АД – у 67%

больных; стрессорные факторы – у 53%; повороты головы – у 57%; изменения метеорологических условий – у 49%. Подавляющее большинство пациентов указывало сразу несколько факторов, ведущих к возникновению приступов головокружения, что свидетельствует о многокомпонентном характере возникновения головокружений у этой группы больных.

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 характерна для двухсторонней вестибулярной недостаточности вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма в вестибулярных структурах. Наиболее частой причиной подобных нарушений является снижение притока крови вследствие атеросклеротического поражения сонных и позвоночных, артерий, врожденных и возрастных изменений шейных позвонков [8,9]. Неврологическая симптоматика – ощущение потери равновесия при поворотах головы, согласно полученным данным, вторая по значимости причина возникновения головокружений, связана с ишемией нижней части ствола мозга при недостаточности кровотока в позвоночной и шейных артериях и нередко лабиринта при нарушении кровообращения в бассейне вертебральной артерии, в т.ч. концевой внутренней слуховой артерии. В таких случаях целесообразно назначение Бетасерка®. Препарат появился в 70-ые годы прошлого века; он является ана-

логом гистамина, который может воздействовать на центральное и периферическое звенья вестибулярного аппарата. Бетасерк®, действуя непосредственно на гистаминовые H1-рецепторы сосудов и опосредованно, через влияние на H3-рецепторы улучшает микроциркуляцию лабиринта и показатели мозгового кровотока (по результатам доплерографического и реовазографического методов исследования), кровообращение в мозжечке [11], что благоприятно влияет на центральную этиологическую составляющую головокружения у этой группы больных.

Согласно результатам настоящего исследования, самой частой причиной развития головокружения у больных стабильной АГ было повышение АД – главный провоцирующий фактор, которое приводит 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].

В исследовании показано, что лечение Бетасерком® в комплексе с лизиноприлом эффективно действовало на все звенья патогенеза головокружений и уменьшало их выра-

женность, вызывая улучшение практически всех составляющих КЖ.

## Заключение

Таким образом, снижение АД под влиянием комбинированной терапии лизиноприлом и бетагистина дегидрохлоридом сопоставимо с таковым при монолечении только лизиноприлом; комбинированная терапия улучшала показатели 5 шкал КЖ, охватывающих практически все составляющие КЖ, в то время как монотерапия лизиноприлом – только 3; при лечении головокружений у больных стабильной МАГ и УАГ для достижения оптимального эффекта к терапии Бетасерком® необходимо добавлять антигипертензивные препараты; комбинированное лечение благоприятно действовало на выраженность головокружения и снижало риск возникновения их от основных провоцирующих факторов; длительный прием комбинации лизиноприла и Бетасерка® отличался хорошей эффективностью и переносимостью; основной причиной возникновения головокружений 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. 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.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carraters 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.
3. Леви Л., Андерсон А. Народонаселение, окружающая среда и качество жизни. Москва «Медицина» 1979.
4. Crooq SH, Levine S, Testa MA, et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 1986; 314(26): 1657-64.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Burns RA. Basilar vertebral artery insufficiency as a cause of vertigo; in the *Otoloryng. Clinics of North America, Symposium on vertigo. Philadelphia. London. Toronto* 1973.
9. Головокружение. Под ред. М.Р. Дикса, Дж.Д. Худа. Москва 1989.
10. Афанасьева С.А., Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М. Изолированное системное головокружение: патогенез и эффективность бетагистина (бетасерка). *Невролог ж* 2003; 4: 38-41.
11. James AL, Burton MJ. Betahistine for Meniere's disease or syndrome (Cochrane Review). *The Cochrane Library. Oxford* 2001.

Поступила 20/05-2005