

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

Г.Ф. Андреева¹, С.Ю. Марцевич¹, В.М. Горбунов¹, О.А. Мельников², В.П. Воронина¹, И.П. Жигарева¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава;

²АНО «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. Andreeva¹, S.Yu. Martsevich¹, V.M. Gorbunov¹, O.A. Melnikov², V.P. Voronina¹, I.P. Zhigareva¹

¹State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation;

²Guta 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 мониторирования (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 disturbance of vestibular structures' blood flow and metabolism, including restricted venous reflow due to BP increase. Long-term combined therapy was effective and well-tolerated.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 921-00-93, 251-66-76

e-mail: oganov@online.ru

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 бетастина 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, требу-

ющих постоянной медикаментозной терапии; среднее дневное АД – 135/85 мм рт.ст.; наличие приступов головокружения средней и более степеней выраженности с частотой ≥ 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 воз-

раст 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 результирующие 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 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,

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	$142,5 \pm 2,4$	$127,6 \pm 1,4$	***
	Б+Л	$138,7 \pm 2,0$	$128,2 \pm 1,6$	***
Среднее ДАД за сутки (мм рт.ст.)	Л	$84,0 \pm 1,6$	$76,2 \pm 1,1$	***
	Б+Л	$82,7 \pm 1,5$	$76,9 \pm 1,0$	***
Среднее САД за день (мм рт.ст.)	Л	$146,8 \pm 2,5$	$131,6 \pm 3,2$	***
	Б+Л	$143,8 \pm 2,1$	$132,4 \pm 1,0$	***
Среднее ДАД за день (мм рт.ст.)	Л	$88,7 \pm 1,7$	$80,0 \pm 1,7$	***
	Б+Л	$87,0 \pm 1,5$	$80,8 \pm 1,0$	***
Среднее САД за ночь (мм рт.ст.)	Л	$133,8 \pm 2,8$	$120,3 \pm 1,7$	***
	Б+Л	$128,3 \pm 2,1$	$119,3 \pm 1,7$	***
Среднее ДАД за ночь (мм рт.ст.)	Л	$75,7 \pm 1,8$	$68,6 \pm 1,2$	***
	Б+Л	$73,6 \pm 1,6$	$69,1 \pm 1,1$	***
Среднее ПАД за сутки (мм рт.ст.)	Л	$58,5 \pm 1,7$	$51,4 \pm 1,1$	**
	Б+Л	$56,0 \pm 1,5$	$51,4 \pm 1,0$	***
Среднее ПАД за день (мм рт.ст.)	Л	$58,1 \pm 1,9$	$51,6 \pm 1,1$	***
	Б+Л	$56,8 \pm 1,6$	$51,6 \pm 1,1$	***
Среднее ПАД за ночь (мм рт.ст.)	Л	$58,1 \pm 1,9$	$51,7 \pm 1,2$	***
	Б+Л	$54,6 \pm 1,5$	$50,9 \pm 1,2$	**

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

Таблица 2

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

Шкалы QWBQ	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***

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

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 много-

компонентном 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 аналогом 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 выраженность, вызывая улучшение практически всех составляющих КЖ.

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, Carruthers 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. Crocq 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, Douba 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 Otolaryng. *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.

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.

Поступила 20/05-2005