

Сравнение влияния лечения основными группами антигипертензивных препаратов на качество жизни у больных стабильной артериальной гипертензией

Г.Ф.Андреева[✉], В.М.Горбунов, О.В.Молчанова, А.Д.Деев
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
 Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3
[✉]galiya-61@mail.ru

При назначении больным стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) антигипертензивных препаратов необходимо учитывать воздействие лечения на качество жизни (КЖ) этих больных. Целью исследования было сопоставление влияния длительного приема антигипертензивных препаратов из основных групп лечения на КЖ больных со стабильной АГ в 5 контролируемых исследованиях. Результаты эффективности монотерапии оценены суточным мониторингом артериального давления (СМАД), и изучено КЖ пациентов до и после длительной монотерапии по результатам анализа базы данных 5 исследований, выполненных в нашем центре за последние 4 года. После периода отмены антигипертензивной терапии больным проводилось СМАД, оценивалось КЖ. По данным СМАД дилтиазем оказывал антигипертензивный эффект, сопоставимый с эффектом эналаприла. Оба препарата не оказывали влияния на суточный ритм артериального давления и амбулаторную частоту сердечных сокращений. Длительный прием ни одного из представленных антигипертензивных препаратов (дилтиазем, амлодипин, эналаприл, метопролол, телмисартан) не ухудшал КЖ. Наибольшее воздействие на КЖ оказывал препарат группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента эналаприл, достоверно улучшая КЖ.

Ключевые слова: качество жизни, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Молчанова О.В., Деев А.Д. Сравнение влияния лечения основными группами антигипертензивных препаратов на качество жизни у больных стабильной артериальной гипертензией. *Cardio-Somatika*. 2017; 8 (2): 5–10.

Comparison of the effect of treatment with the main groups of antihypertensive drugs on the quality of life in patients with stable arterial hypertension

G.F.Andreeva[✉], V.M.Gorbunov, O.V.Molchanova, A.D.Deev
 National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation.
 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3
[✉]galiya-61@mail.ru

When appointing antihypertensive drugs to patients with stable mild to moderate arterial hypertension (AH) it is necessary to take into account the effect of treatment on the quality of life (QoL) of these patients. The aim of the study was to compare the effect of prolonged use of antihypertensive drugs from the main treatment groups on QoL of patients with stable AH in 5 controlled trials. The results of monotherapy efficacy were assessed by 24-hour blood pressure monitoring and QoL patients were studied before and after long-term monotherapy according to the results of a database analysis of 5 studies performed in our center for the last 4 years. After the period of withdrawal of antihypertensive therapy, patients underwent 24-hour blood pressure monitoring, QoL was evaluated. According to 24-hour blood pressure monitoring, diltiazem had an antihypertensive effect, comparable to the effect of enalapril. Both drugs had no effect on the circadian rhythm of arterial pressure and the outpatient heart rate. Long-term use of none of the antihypertensive drugs (diltiazem, amlodipine, enalapril, metoprolol, telmisartan) did not worsen QoL. The greatest impact on QoL was provided by the group of angiotensin-converting enzyme inhibitors, enalapril, significantly improving QoL.

Key words: quality of life, arterial hypertension, antihypertensive therapy.

For citation: Andreeva G.F., Gorbunov V.M., Molchanova O.V., Deev A.D. Comparison of the effect of treatment with the main groups of antihypertensive drugs on the quality of life in patients with stable arterial hypertension. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 5–10.

Уже более 50 лет известно, что артериальная гипертензия (АГ) повышает показатели заболеваемости и смертности [1]. Для лечения АГ применяется несколько основных классов антигипертензивных препаратов. Эффективное лечение АГ снижает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [2]. При назначении антигипертензивной терапии в последнее время в научной литературе уделяется внимание не только увеличению продолжительности жизни, но и качеству прожитых лет. Наибольший интерес вызывает изучение воздействия препаратов на качество жизни (КЖ) больных

стабильной мягкой и умеренной АГ. Эти больные в основном имеют недостаточную приверженность лечению [3], так как у подавляющего числа заболевание протекает бессимптомно. Также отсутствуют функциональные ограничения у этой группы больных. Кроме того, на приверженность лечению могут повлиять и возникновение побочных эффектов при приеме антигипертензивных препаратов и, как следствие, ухудшение КЖ на фоне антигипертензивной терапии. Под термином КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим физическим, социальным, психологическим самочувствием [4–6].

Показатели СМАД	САД	ДАД
Среднее АД за сутки, мм рт. ст.	144,8±11,5	91,2±7,1
Среднее АД за день, мм рт. ст.	149,2±12,2	95,3±7,8
Среднее АД за ночь, мм рт. ст.	129,8±13,0	77,6±7,9
ИВ за сутки, %	57,9±24,8	53,8 ±20,9
ИВ за день, %	67,8±27,3	66,1 ±24,5
ИВ за ночь, %	71,6±30,5	39,9 ±27,7
ВАД за сутки, мм рт. ст.	15,3±3,4	12,2±2,2
ВАД за день, мм рт. ст.	12,7±3,4	9,3±2,3
ВАД за ночь, мм рт. ст.	10,4±3,8	9,1±2,5

Примечание. ИВ – индекс времени; ВАД – вариабельность АД.

Несмотря на то, что существуют разные мнения о влиянии длительной монотерапии основными антигипертензивными препаратами на КЖ, в 1990 г. [7] был опубликован метаанализ 9 исследований, выполненных в течение 15 лет, где были обобщены данные об 1 млн 620 тыс. человек. Авторы показали, что прием основных антигипертензивных препаратов не ухудшает показатели КЖ. Вместе с тем со времени упомянутой публикации прошло около 15 лет и за это время появилось много препаратов с новыми фармакологическими свойствами. Поэтому целью нашего исследования было сопоставление воздействия длительного приема антигипертензивных препаратов из основных групп лечения на КЖ больных со стабильной АГ в 5 контролируемых исследованиях. Нужно отметить, что в настоящей статье представлен метаанализ результатов 5 исследований, в которых применялся одинаковый опросник КЖ, был идентичный протокол исследования и в которых приняли участие больные, имеющие сходные критерии включения и сопоставимое артериальное давление (АД). Так что некоторые исследования практически совпадали по времени или отстояли друг от друга по времени проведения не более чем на 4 года.

Материалы и методы

Представлены результаты метаанализа базы данных 5 исследований, выполненных в ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России. Все исследования были контролируемые, рандомизированными. Критерии включения больных в эти исследования были сходными:

- 1) среднее дневное АД по данным двукратно проведенного суточного мониторинга АД (СМАД) $\geq 135/85$ мм рт. ст.;
- 2) стабильный характер течения АГ;
- 3) возраст больных в пределах 25–80 лет;
- 4) отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии;
- 5) период отмены препарата перед включением в исследование 1–2 нед;
- 6) период монотерапии антигипертензивными препаратами 1–3 мес;
- 7) лечение среднетерапевтическими дозировками антигипертензивных препаратов;
- 8) решение о включении больных в исследование принималось на основании данных СМАД;
- 9) при проведении СМАД должны были использоваться аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217;
- 10) первое измерение АД на аппарате для проведения СМАД проводил врач в ручном режиме;
- 11) количество измерений при проведении СМАД должно было быть не менее 50;

12) отсутствие «пробелов» в эффективных измерениях АД протокола СМАД более 1 ч.

Период отмены антигипертензивной терапии составил от 1 до 2 нед, затем больным дважды проводилось СМАД. Аппарат для СМАД устанавливался в утреннее время (в 9:30–10:30). Процедура заканчивалась через 1 сут в это же время, и затем больные прибывали на свое рабочее место в 10:30–11:30. После проведения СМАД заполнялась анкета для оценки КЖ больных. После этого проводился курс активной терапии в среднетерапевтических дозировках, в начале терапии назначались минимальные дозы препаратов. После 1 нед лечения при выявленной неэффективности терапии (среднее дневное АД по данным СМАД должно было снижаться ниже 135/85 мм рт. ст.) больные переводились на лечение среднетерапевтическими дозами препаратов. При неэффективности этой терапии (те же критерии эффективности) добавлялся второй препарат, но данные СМАД на фоне комбинированной терапии не включались в анализ. Больные получали антигипертензивную терапию в течение (в среднем) от 1 до 3 мес следующими препаратами: дилтиазем (20 человек), амлодипин (18 человек), эналаприл (40 человек), метопролол (19 человек), телмисартан (18 человек). Дневной период определялся как промежуток времени между 8 и 22 ч, ночной – от 0 до 6 ч.

КЖ больных оценивалось с помощью опросника Марбургского университета General Well-Being Questionnaire – GWBQ (J.Siegrist и соавт., 1989) [8]. Опросник включает в себя 8 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия – жалобы (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), социального самочувствия (VI), социальных способностей (VII), сексуальные способности у мужчин (VIII). Оценивались также настроение больного (шкала H) и его самочувствие (C) на визите. При оценке динамики показателей шкал опросника GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствуют об улучшении КЖ. Показатели шкалы VIII не оценивались, так как в исследовании принимали участие как мужчины, так и женщины.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SAS (версия 6.15). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Спирмена с поправкой на возраст, пол и продолжительность АГ. Показатели СМАД рассчитывались с использованием программы APBM-FIT software [9].

Таблица 2. Динамика дневных показателей СМАД и ЧСС в течение 1 сут на фоне длительной антигипертензивной терапии

Препараты		Показатели СМАД		
		САДд	ДАДд	ЧССсут
Дилтиазем	I	153,1±2,1	96,2±1,3	78,4±1,1
	II	141,0±2,1***	88,4±1,3***	76,4±1,1
Амлодипин	I	148,5±1,9	94,7±1,2	72,0±1,0
	II	137,4±1,9***	88,9±1,2**	75,1±1,0*
Эналаприл	I	149,9±1,5	95,7±1,0	76,4±1,0
	II	138,3±1,5***	88,6±1,0***	76,8±1,0
Метопролол	I	145,2±1,4	91,6±1,5	73,3±1,2
	II	131,9±1,4*	85,8±1,5**	67,8±1,2***
Телмисартан	I	148,1±2,2	94,6±1,4	71,8±1,1
	II	141,2±2,2*	92,1±1,4*	74,7±1,1

Примечание. САДд – дневные показатели САД; ДАДд – дневные показатели ДАД; ЧССсут – среднесуточная ЧСС. * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,0005$.

Таблица 3. Показатели, характеризующие КЖ больных АГ на фоне длительной антигипертензивной терапии

Препараты	Шкалы опросников						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Дилтиазем	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Амлодипин	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Эналаприл	НД	НД	НД	***	НД	НД	НД
Метопролол	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Телмисартан	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД

Примечание. НД – различия недостоверны. *** $p < 0,0005$.

Результаты исследования

Исходные показатели СМАД больных АГ представлены в табл. 1. В исследовании приняли участие 97 больных со стабильной мягкой и умеренной АГ (64% – женщины, 36% – мужчины). Средний возраст пациентов составил 53,2±8,7 года, средняя продолжительность заболевания была 10,6±8,6 года. Кроме того, достоверных различий между группами лечения по полу, возрасту, продолжительности АГ, исходным показателям КЖ и АД не было выявлено.

Динамика показателей, характеризующих АД, систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у больных стабильной АГ на фоне длительной антигипертензивной терапии, представлена в табл. 2. Показано, что длительная антигипертензивная терапия приводила к достоверному снижению как САД, так и ДАД (см. табл. 2).

Прием антигипертензивных препаратов не оказал влияния на КЖ больных стабильной АГ. Вместе с тем препарат из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (эналаприл) улучшал психологическую составляющую КЖ – показатели шкалы IV опросника КЖ (табл. 3). Кроме того, длительная терапия препаратом этой фармацевтической группы благоприятно повлияла на все составляющие КЖ больных АГ: физическое самочувствие (или жалобы – шкала I), работоспособность (шкала II), отрицательное психологическое самочувствие (шкала IV), психологические способности (шкала V), способность к социальным контактам (шкала VII). Снижение показателей шкал свидетельствует об улучшении КЖ, в то же время наблюдаемые изменения были недостоверны.

Таким образом, как показано в табл. 3, ни один из представленных препаратов не оказывал отрицательного воздействия на КЖ больных АГ. Вместе с

тем наибольшее воздействие на КЖ оказывал препарат группы ИАПФ эналаприл, достоверно снижая показатель IV шкалы опросника КЖ, т.е. улучшая КЖ.

Обсуждение

Нами представлен метаанализ результатов 5 исследований. Преимущество метода метаанализа, который давно применяется в медицинских исследованиях, в том, что он дает возможность одномоментно оценить большое число наблюдений, увеличивает вероятность проявления признаков, которые на небольшой выборке трудно, а порой и невозможно выявить. Однако полученные результаты необходимо интерпретировать с большой осторожностью из-за разнородности групп наблюдения, различий применяемых методик, несопоставимости исходных данных и пр. При анализе баз данных исследований, связанных с оценкой показателей КЖ, также возникает ряд проблем. Одной из наиболее важных, на наш взгляд, является проблема отсутствия единой методики в оценке КЖ и, как следствие, единых условий проведения исследования. Так, опросники КЖ подразделяются на общие (они не учитывают особенности заболевания), специализированные (предназначены для оценки КЖ больных с определенной патологией) и частные, которые оценивают какую-либо узкую составляющую КЖ – например, качество голоса после операции, выраженность болей в спине [8]. Многие исследователи в качестве унифицированной методики оценки КЖ предлагают такие опросники, как общие опросники SF-36 – The Short Form-36 (J.Ware и соавт, 1992), опросник Всемирной организации здравоохранения WHOOL, WHOOL-BREF [10]. Однако эти опросники не учитывают специфику заболевания и связанных с ним особенностей КЖ. Применение специализированных опросников также не решает проблемы, так как в этом случае невозможно будет делать междисциплинарную

оценку показателей КЖ. На наш взгляд, и это обсуждалось нами в других работах [8], оптимальная методика для оценки КЖ должна состоять из части, оценивающей общие составляющие КЖ – одинаковой для всех опросников КЖ, и части, включающей вопросы по конкретной нозологии. В представленной работе мы попытались избежать тех негативных моментов, которые обычно характерны для исследований, в оценке данных которых применялся метаанализ. Для анализа мы отбирали результаты только тех исследований, в которых:

- а) применялась одинаковая методика оценки КЖ – опросник GWBQ Марбургского университета;
- б) дизайн исследования был сходен;
- в) критерии включения больных в исследования были одинаковы;
- г) продолжительность антигипертензивной терапии была в пределах 1–3 мес;
- д) разброс в сроках проведения исследований был невелик – не более 3–4 лет.

В данной работе было оценено воздействие дилтиазема, амлодипина, эналаприла, метопролола, телмисартана на КЖ больных АГ, т.е. современных препаратов из всех основных групп лечения АГ, за исключением диуретиков. Было выявлено, что длительный прием ни одного из этих широко применяемых в кардиологической практике лекарственных средств не ухудшал показатели КЖ больных АГ. Упомянутый выше метаанализ [7] 9 исследований, выполненных за 15 лет, также показал, что прием основных антигипертензивных препаратов не ухудшал показатели КЖ больных АГ.

Воздействие длительного приема препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, на КЖ больных АГ

В представленном исследовании было показано, что длительный прием эналаприла приводил к улучшению показателей, характеризующих КЖ больных этой группы. Благоприятное воздействие ИАПФ на КЖ больных АГ было выявлено во многих исследованиях, в том числе и проводимых в нашем центре [6, 11]. Кроме того, согласно нашим данным, эналаприл улучшил психологическую составляющую КЖ: эналаприл – степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ, эналаприл – психологические способности. Подобное воздействие ИАПФ на психологическую сферу КЖ было отмечено многими авторами [12]. Известны также описанные в литературе случаи уменьшения выраженности депрессии у больных с маниакально-депрессивными расстройствами при назначении ИАПФ [13]. Положительное влияние ИАПФ на психологическую сферу, возможно, связано с воздействием препаратов этой группы прежде всего на уровень ангиотензина II и опиоидных пептидов (в частности, β-эндорфинов) в центральной нервной системе, а также центральную катехоламинергическую функцию. Кроме того, согласно нашим данным, благоприятное воздействие на психологическую сферу больных АГ характерно не только для эналаприла, но и для других препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему [14, 15]. Как было сказано, эналаприл имел следующее влияние на КЖ – улучшал психологическую составляющую КЖ (свойство препаратов данной группы).

Выводы

1. По данным СМАД дилтиазем оказывал антигипертензивный эффект, сопоставимый с эффектом

эналаприла. Оба препарата не оказывали влияния на суточный ритм АД и амбулаторную ЧСС.

2. Длительный прием ни одного из представленных антигипертензивных препаратов (дилтиазем, амлодипин, эналаприл, метопролол, телмисартан) не ухудшал КЖ.
3. Наибольшее влияние на КЖ оказывал препарат группы ИАПФ, достоверно улучшая КЖ.

Литература/References

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. *Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002; 3: 4–8. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ia. *Smertnost' ot serdechno-sosudistykh i drugikh khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii sredi trudospobnogo naseleniia Rossii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2002; 3: 4–8. [in Russian]
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. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. *Артериальная гипертензия. Информированность, лечение, контроль. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний*. 2001; 4: 3–7. / Shalnova S.A., Deev A.D., Vikhireva O.V. i dr. *Arterialnaia gipertoniia. Informirovannost', lechenie, kontrol. Ukreplenie zdorovia i profilaktika zabolevanii*. 2001; 4: 3–7. [in Russian]
4. Айвазян Т.А., Зайцев В.П. *Исследование качества жизни больных гипертензивной болезнью. Кардиология*. 1989; 9: 43–5. / Aivazian T.A., Zaitsev V.P. *Issledovanie kachestva zhizni bolnykh gipertenzivnoi bolezniu. Kardiologiya*. 1989; 9: 43–5. [in Russian]
5. Crook SH, Levine S, Testa MA et al. *The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. New Engl J Med* 1986; 314 (26): 1657–64.
6. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Исайкина О.Ю. и др. *Сравнительная оценка воздействия малых доз эналаприла и телмисартана на качество жизни и гемодинамические показатели больных со стабильной артериальной гипертензией. Рос. кардиол. журн.* 2002; 4: 36–9. / Andreeva G.F., Gorbunov V.M., Isaikina O.Yu. i dr. *Sravnitel'naiia otsenka vozdeistviia mal'nykh doz enalapriila i telmisartana na kachestvo zhizni i gemodinamicheskie pokazateli bolnykh so stabilnoi arterialnoi gipertenziei. Ros. kardiol. zhurn.* 2002; 4: 36–9. [in Russian]
7. Beto J, Bansal VK. *Quality of life in treatment of hypertension: a metaanalysis of clinical trials. J Hypertens* 1992; 5(3): 125–33.
8. 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.
9. 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.
10. *The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)*. BREF. WHO 2004.
11. Андреева Г.Ф., Марцевич С.Ю., Горбунов В.М. и др. *Оценка действия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией и головокружением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 3: 35–9. / Andreeva G.F., Martsevich S.Yu., Gorbunov V.M. i dr. *Otsenka deistviia kombinatsii betagistina digidrokhlorida s antigipertenzivnymi preparatami na kachestvo zhizni bolnykh so stabilnoi arterialnoi gipertenziei i golovokruzheniem. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2005; 3: 35–9. [in Russian]
12. 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.
13. Zubenko GS, Nixon RA. *Mood elevating effect of captopril in depression patients. Am J Psychiatry* 1984; 141: 110–1.

14. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Айвазян Т.А. и др. Влияние телмисартана на психологический статус и качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2004; 67 (6): 36–40. / *Andreeva G.F., Gorbunov V.M., Aivazian T.A. i dr. Vliianie telmisartana na psikhologicheskiy status i kachestvo zhizni bolnykh so stabilnoi arterialnoi gipertoniei. Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2004; 67 (6): 36–40. [in Russian]
15. Costall B, Kelly ME, Naylor RS, Tomkins DM. ACE inhibition and cognition. *The international symposium on ACE inhibition*. London, 1989; p. 14–7.

Сведения об авторах

Андреева Галия Фатиховна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике ХНИЗ ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: galiya-61@mail.ru

Горбунов Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике ХНИЗ ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: vgorbunov@gnicpm.ru

Молчанова Ольга Викторовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике ХНИЗ ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: ovm-337@mail.ru

Деев Александр Дмитриевич – канд. физ.-мат. наук, рук. лаб. биостатистики ХНИЗ ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: adeev@gnicpm.ru

— * —