ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛИЗИНОПРИЛА И ЭНАЛАПРИЛА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Г.Ф. Андреева, А.Д. Деев, В.М. Горбунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росздрава, Москва

Воздействие лизиноприла и эналаприла на качество жизни и суточный профиль артериального давления больных стабильной артериальной гипертензией

Г.Ф. Андреева, А.Д. Деев, В.М. Горбунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель. Сопоставить влияние на качество жизни (КЖ) и суточный профиль АД длительного приема лизиноприла и эналаприла у больных стабильной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Представлены результаты анализа базы данных трех исследований, выполненных в нашем центре за последние 4 года (результаты наблюдений 86 человек). Протокол исследований был един: после периода отмены антигипертензивной терапии больным проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценивалось КЖ. Затем больные переводились на активную терапию эналаприлом или лизиноприлом. После курса длительной терапии препаратами вновь оценивалось КЖ и показатели СМАД.

Результаты. Оба препарата снижали средние показатели систолического артериального давления (АД), диастолического АД, индекса времени и не влияли на частоту сердечных сокращений и степень ночного снижения АД. При лечении лизиноприлом выявлено достоверное улучшение показателей физического самочувствия, работоспособности, психологических способностей и способности к социальным контактам, в то время как прием эналаприла оказал благоприятное воздействие лишь на физическое самочувствие и степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ.

Заключение. При сопоставлении воздействия лизиноприла и эналаприла на КЖ больных стабильной АГ, лизиноприл оказывал более выраженное благоприятное воздействие на КЖ больных стабильной АГ, чем эналаприл. Терапия обоими препаратами приводила к достоверному снижению средних показателей систолического и диастолического АД и не изменяла частоту сердечных сокращений и степень ночного снижения АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, качество жизни, лизиноприл, суточное мониторирование артериального давления.

РФК 2006; 2: 32-36

Effect of lisinopril and enalapril on quality of life and blood pressure daily profile in patients with stable arterial hypertension.

G.F. Andreeva, A.D. Deev, V.M. Gorbunov

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Aim. To compare effect of long-term treatment with lisinopril and enalapril on quality of life (QL) and blood pressure (BP) daily profile in patients with stable arterial hypertension (AH).

Material and methods. Analysis of three studies conducted in our center during last 4 years are presented (totally 86 patients were included). Protocol of studies was unified: after wash-out period ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and QL were assessed. Afterwards, patients were switched to active therapy with enalapril or lisinopril. After long-term treatment with these drugs QL and ABPM and QL were assessed again.

Results. Both drugs decreased in systolic and diastolic BP, time index and didn't change heart rate and night BP dipping. With lisinopril treatment, significant improvement in physical condition, efficiency at work, psychological profile and capacity for social contacts was observed, while treatment with enalapril positively influenced only on physical condition and intensity of negative psychological profile in patients with stable AH.

Conclusion. In patients with stable AH lisinopril had better influence on QL than enalapril. Therapy with both drugs lead to significant decrease in systolic and diastolic BP and didn't change heart rate and night BP dipping.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, quality of life, lisinopril, ambulatory blood pressure monitoring.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 32-36

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в экономически развитых странах [1]. Общеизвестно, что регулярный и эффективный прием антигипертензивных препаратов снижает риск возникновения осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2-4]. Вместе с тем, больные со стабильной мягкой умеренной артериальной гипертензией

(АГ), имеют плохую приверженность лечению [5] из-за нередкой бессимптомности заболевания, отсутствия функциональных ограничений у этой группы больных, возникновения побочных эффектов и, как следствие, ухудшения качества жизни на фоне антигипертензивной терапии. Для увеличения приверженности лечению больных со стабильной мягкой и умеренной АГ при назначении этим пациентам пре-

паратов, снижающих артериальное давление (АД), необходимо учитывать не только антигипертензивный эффект, но воздействие подобной терапии на качество жизни (КЖ) больных АГ. Напомним, что под КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим физическим, социальным, психологическим самочувствием [6,7]. За последние десятилетия изучено влияние всех основных антигипертензивных препаратов групп на КЖ больных стабильной АГ. Многие исследования, в том числе и проведенные в нашем Центре, выявили, что длительная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), благоприятно воздействуют на КЖ больных со стабильной АГ [8-10]. В последние годы появляется много новых препаратов, относящихся к группе иАПФ, обладающих новыми биохимическими свойствами. В их число входит относительно недавно созданный препарат – лизиноприл. От остальных представителей группы иАПФ лизиноприл отличается тем, что имеет высокую гидрофильность и как следствие: 1) практически не проникает в жировую ткань; 2) создает высокую концентрацию препарата в крови, эндотелии сосудов, миокарде, почках; 3) не снижает свою эффективность у тучных людей. Поэтому большой интерес представляет изучение особенностей воздействия на КЖ длительного приема лизиноприла (имеющего новые фармакологические свойства) в сравнении с эталонным иАПФ эналаприлом.

Целью нашего исследования было оценить влияние на КЖ и суточный профиль АД длительного приема лизиноприла в контролируемом исследовании. В контрольной группе в качестве антигипертензивного препарата применялся эналаприл.

Материал и методы

В данной работе представлены результаты анализа базы данных 3 исследований, выполненных в нашем центре за последние 4 года. Для анализа были отобраны результаты наблюдений 86 человек. Все исследования были контролируемыми, рандомизированными. Критерии включения больных в эти исследования были сходными: 1) стабильный характер АГ; 2) среднее дневное АД по данным двукратно проведенного суточного мониторирования АД (СМАД) $\geq 135/85$ мм рт.ст.; 3) возраст больных от 25 до 80 лет; 4) отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; 5) решения о включении больных в исследование и о модификации терапии принимались только на основании данных СМАД. Хотя исследования имели различные протоколы, для анализа были отобраны лишь те части исследований, которые соответствовали следующему условному протоколу. После одно-двухнедельного периода

отмены антигипертензивной терапии больным соответствующим критериям включения проводилось СМАД, оценивалось КЖ. СМАД начиналось в утреннее время (в 10–11.30) и заканчивалось через сутки приблизительно в это же время. Затем больные переводились на курс активной терапии эналаприлом или лизиноприлом (Начальная доза эналаприла составила 5 мг (2,5 мг x 2 раза в сутки), лизиноприла – 10 мг 1 раз в сутки). При неэффективности терапии (средние дневные показатели СМАД больше 140/90 мм рт.ст на фоне недельного приема препаратов) дозы препаратов увеличивались: лизиноприла – до 20 мг 1 раз в сутки, эналаприла до 10 мг в сутки в 2 приема (5 мг x 2 раза). После курса активной терапии лизиноприлом и эналаприлом оценивались КЖ, показатели СМАД.

При проведении СМАД использовали аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217. Для оценки КЖ больных применялся опросник Марбургского университета "General Well-Being Questionnaire" (GWBQ) (J. Siegrist и соавт. 1989) [11,12]. Опросник состоит из 7 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия (жалобы) (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), межличностных отношений (VI) и социальных способностей (VII шкала). При оценке динамики показателей шкал опросника GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствует об улучшении КЖ.

Применялся препарат Даприл (лизиноприл) фирмы ПРО.МЕД.ЦС ПРАГА (Чешская Республика) – антигипертензивный препарат, который относится к группе нелипофильных иАПФ. В контрольной группе использовали препараты эналаприла, произведенные различными фармацевтическими компаниями (Dr. Reddis и Гедеон Рихтер).

Анализ результатов проводился с помощью программы SAS (версия 6. 12) с поправкой на пол, возраст и продолжительность АГ. Для расчета некоторых показателей СМАД были дополнительно использованы статистические пакеты ABPM – FIT и CV-SORT [13].

Результаты и обсуждения

Исходные характеристики больных 2 групп представлены в виде ($M \pm SD$). В исследовании приняло участие 86 человек (74% женщин, 26% мужчин). Средний возраст пациентов составил 59.4 ± 9.54 лет, рост 165.0 ± 7.6 см, масса тела – 79.1 ± 11.8 кг. Показатели СМАД перед началом лечения были следующие: систолическое АД (САД) $143,9 \pm 12,1$, диастолическое АД (ДАД) – $87,6 \pm 8,5$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) –

76,4±8,3 уд/мин. В группе больных, принимавших лизиноприл, наблюдалось 48 человек, эналаприл – 38. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности АГ, использованной средней дозе лизиноприла и эналаприла, росту и массе тела. Однако больные принимавшие лизиноприл были достоверно старше лечившихся эналаприлом.

Перед началом терапии группы больных, принимавших лизиноприл и эналаприл, не отличались по уровню средних суточных показателей САД, нагрузки давлением (рассчитывали индекс времени – ИВ), степени ночного снижения АД (СНС), ЧСС (табл. 1). Вместе с тем средние суточные величины ДАД были достоверно ниже в группе больных, принимавших лизиноприл.

Длительный прием как лизиноприла так и эналаприла приводил к достоверному ($p<0,001$) снижению средних показателей САД, ДАД (суточных, дневных, ночных), показателей ИВ для систолического и диастолического АД (табл. 1). Активная терапия лизиноприлом и эналаприлом не оказывала влияние на ЧСС

и степень ночного снижения АД.

Таким образом, длительный прием лизиноприла и эналаприла приводил к достоверному снижению средних показателей САД, ДАД, ИВ САД, ИВ ДАД. Кроме того, терапия лизиноприлом и эналаприлом не оказывала воздействия на ЧСС и СНС АД больных со стабильной АГ.

Исходные показатели КЖ по группам лечения (табл.2) достоверных различий не имели за исключением показателей шкал I и II, которые были хуже в группе больных, получавших лизиноприл.

При лечении лизиноприлом выявлено достоверное улучшение показателей I, II, V, VII шкал: физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам. Длительный прием эналаприла оказал благоприятное воздействие на показатели I, IV шкал опросника КЖ, которые отражали физическое самочувствие и степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ. При оценке динамики показателей шкал опросника

Табл. 1. Динамика основных показателей СМАД ($M\pm m$) на фоне терапии лизиноприлом (Л) и эналаприлом (Э)

Показатели СМАД	Препарат	До лечения	В конце курса лечения	p
Среднее САД за сут, мм рт.ст.	Л	142,3±1,8	130,0±1,7	*
	Э	145,9±1,8	134,6±1,9	*
Среднее ДАД за сут, мм рт.ст.	Л	84,1±1,2	77,3±1,3	*
	Э	91,8±1,1	82,4±2,4	*
Среднее САД за день, мм рт.ст.	Л	145,4±1,9	132,5±1,9	*
	Э	150,4±1,9	138,8±2,0	*
Среднее ДАД за день, мм рт.ст.	Л	87,1±1,2	80,2±1,5	*
	Э	95,9±1,2	88,6±1,4	*
Среднее САД за ночь, мм рт.ст.	Л	129,5±2,2	120,3±1,8	*
	Э	131,4±2,4	121,3±2,1	*
Среднее ДАД за ночь, мм рт.ст.	Л	84,1±1,2	77,3±1,3	*
	Э	91,8±1,1	82,4±2,4	*
ИВ САД за сутки, %	Л	52,9±3,9	27,1±3,0	*
	Э	60,3±3,7	37,2±4,5	*
ИВ ДАД за сутки, %	Л	32,0±3,7	18,1±3,5	*
	Э	56,1±3,2	35,6±3,8	*
СНС САД, мм рт.ст.	Л	15,9±1,8	12,3±1,9	н/д
	Э	19,1±2,1	16,9±1,9	н/д
СНС ДАД, мм рт.ст.	Л	13,9±1,8	12,6±1,1	н/д
	Э	16,9±1,4	15,8±1,3	н/д
ЧСС, уд/мин	Л	76,4±1,3	76,5±1,1	н/д
	Э	76,4±1,6	76,7±1,2	н/д
Достоверность различий между показателями до и после лечения в каждой группе: * $p<0,001$, н/д – различия не достоверны				

КЖ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствует об улучшении КЖ.

Таким образом, длительная монотерапия лизиноприлом и эналаприлом имела односторонний характер воздействия на КЖ больных стабильной АГ, однако терапия лизиноприлом характеризовалась более выраженным благоприятным воздействием на КЖ больных стабильной АГ. Лечение лизиноприлом приводило к достоверному улучшению показателей, охватывающих практически все составляющие КЖ (физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам больных АГ), в то время как продолжительный прием эналаприла благоприятно воздействовал лишь на физическое самочувствие и степень выраженности негативного психологического самочувствия больных.

Лизиноприл и эналаприл – препараты, относящиеся к иАПФ, достоверно снижали средние показатели САД, ДАД (по данным СМАД) и не влияли на ЧСС и СНС АД. Однако воздействие антигипертензивных препаратов на СНС АД не должно оцениваться однозначно. По данным крупных исследований, посвященных этой проблеме, прием современных антигипертензивных препаратов может оказывать различное [14-16], в том числе «неблагоприятное», воздействие на различные характеристики суточного ритма, в частности, сглаживать суточный профиль АД. Таким образом, отсутствие влияния на СНС АД не может считаться неблагоприятной фармакодинамической характеристикой современных антигипертензивных препаратов.

В представленном исследовании оценивали воздействие иАПФ на КЖ больных стабильной АГ. Длительный прием лизиноприла и 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 [17-20]. Кроме того, согласно нашим данным, лизиноприл и эналаприл улучшили психологическую составляющую КЖ: лизиноприл - психологические способности, эналаприл - степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ. Подобное воздействие иАПФ на психологическую сферу КЖ было отмечено многими авторами [10,17,20,21]. Известны также

Табл. 2. Динамика показателей КЖ ($M \pm m$, в баллах) на фоне длительного лечения лизиноприлом (Л) и эналаприлом (Э)

Шкалы	Лизиноприл		Эналаприл	
	исходно	в конце курса лечения	исходно	в конце курса лечения
I	13,28±0,92	11,24±0,86***	7,61±0,76	6,05±0,61*
II	13,51±0,41	15,09±0,36***	15,34±0,30	15,86±0,37
III	8,26±0,41	8,87±0,36	7,42±0,30	7,67±0,37
IV	11,26±0,81	9,76±0,88	11,08±0,89	8,50±0,94**
V	14,43±0,60	15,53±0,60*	15,47±0,55	16,22±0,58
VI	8,64±0,45	8,85±0,38	7,53±0,38	7,39±0,38
VII	12,72±0,55	13,89±0,65*	13,95±0,60	14,59±0,58
C	3,76±0,12	3,93±0,12	3,92±0,16	4,14±0,16
H	3,91±0,10	4,11±0,10	4,19±0,17	4,40±0,18

Достоверность различий между показателями до и после лечения в каждой группе (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)
 C – самочувствие за неделю перед опросом;
 H – настроение за неделю перед опросом;

случаи уменьшения выраженности депрессии у больных с маниакально-депрессивными расстройствами при назначении иАПФ [21]. Положительное влияние иАПФ на психологическую сферу, возможно, связано с воздействием препаратов этой группы на уровень ангиотензина II и опиоидных пептидов (в частности, бета-эндорфинов) в ЦНС, а также центральную катехоламинергическую функцию [22,23]. Кроме того, согласно нашим данным, благоприятное воздействие на психологическую сферу больных АГ характерно не только для иАПФ, но и для других препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему [10,17]. Лизиноприл и эналаприл имели общность в воздействии на КЖ: улучшали физическое самочувствие больных АГ (возможно за счет снижения АД) и психологическую составляющую КЖ (общегрупповое свойство препаратов). Кроме того, лизиноприл благоприятно воздействовал на работоспособность, способность к социальным контактам больных стабильной АГ. Возможно, что появление новых свойств при воздействии лизиноприла на КЖ больных АГ по сравнению с эналаприлом связано с биохимическими особенностями препарата. Лизиноприл, единственный из препаратов иАПФ имеет высокую гидрофильность.

Выводы

1. По данным СМАД лизиноприл оказывал антигипертензивный эффект, сопоставимый с эффектом эналаприла. Оба препарата не оказывали влияния на суточный ритм АД и амбулаторную ЧСС.
2. Длительная терапия лизиноприлом и эналаприлом благоприятно воздействовала на КЖ больных стабильной АГ: терапия обоими препаратами не ухудшала ни одной составляющей КЖ (показатели либо улучшались, либо оставались неизменными) и имела односторонний характер воздействия на КЖ.
3. Лизиноприл оказывал более выраженное благоприятное воздействие на КЖ больных стабильной АГ: длительный прием лизиноприла приводил к улучшению показателей шкал, отражающих физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам больных АГ, в то время как терапия эналаприлом благоприятно воздействовала лишь на физическое самочувствие и степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ.

Литература

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.
2. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50:272-298.
3. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet. 2000; 355:865-872.
4. Hansson L., Zanchetti A., Carrutens S.G. 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;317:1755-1762.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Артериальная гипертония. Информированность, лечение, контроль. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний 2001;4:3-7.
6. Леви Л., Андерсон А. Народонаселение, окружающая среда и качество жизни. М; Медицина; 1979.
7. Айвазян Т.А., Зайцев В.П. Исследование качества жизни больных гипертонической болезнью. Кардиология 1989;9:43-45.
8. Crook S.H., Levine S., Testa M.A. et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. The New Engl J Med 1986; 314(26): 1657-1664.
9. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Исайкина О.Ю., Лерман О.В., Воронина В.П. Сравнительная оценка воздействия малых доз эналаприла и телмисартана на качество жизни и гемодинамические показатели больных со стабильной артериальной гипертензией. Российский Кардиологический Журнал 2002;4:36-39.
10. 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: 35-39.
11. Siegrist J., Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. Soc. Sci. Med 1989; 29(3): 463-468.
12. Metelitsa V.I., Douda S.G., Ostrovskaya T.P. 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): p. 61-76.
13. 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;1:347-354.
14. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;1:17-25.
15. Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. J Hypertens; 2000: 1725-1729.
16. 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;4:148-156.
17. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Айвазян Т.А. и др. Влияние телмисартана на психологический статус и качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией. Экспериментальная и клиническая фармакология 2004; 67(6):36-40.
18. Crook S.H., Levine S., Testa M.A. et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. The New Engl J Med 1986; 314(26): 1657-1664.
19. 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):595-598.
20. Testa M.A., Anderson R.B., Nackley J.F. and Hollenberg N.R. Quality of life and antihypertensive therapy in man. New Engl J Med 1993; 328(13): 907-913.
21. Zubenko G.S., Nixon R.A. Mood elevating effect of captopril in depression patients. Am. J Psychiatry 1984; 141: 110-111.
22. Costall B., Kelly M.E., Naylor R.S. and Tomkins D.M. ACE inhibition and cognition. The international symposium on ACE inhibition. London 1989; Feb:14-17.
23. Baranowska D., Brazsko J.J. and Wisniewski K. Effect of angiotensin II and vasopressin on acquisition and extinction of conditioned avoidance in rats. Psychopharmacology 1983;81:247-251.