

УДК 616.12-008.331.1-085

Е.Н. Амосова, Л.Ф. Коноплева, Е.В. Андреев,  
О.Ю. Мищенко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## ЛЕЧЕНИЕ «МЯГКОЙ» АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НЕ ТОЛЬКО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия I стадии, вегетативная дисфункция, оптимизация контроля артериального давления, качество жизни, «Адаптол».

Благодаря настойчивой работе врачей всех терапевтических специальностей и доступности медицинских знаний для населения выявляемость пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в Украине достигла уровня стран Западной Европы [2, 5]. Однако эти успехи в выявлении одного из основных факторов риска сердечно-сосудистой смертности очень слабо влияют на эффективность лечения пациентов с АГ. Одной из причин такого явления может быть то, что в погоне за снижением значений артериального давления (АД) и защитой органов-мишеней остается без внимания качество жизни пациента. Вынужденный ежедневный прием медикаментов не только может приводить к ухудшению качества жизни за счет ортостатических реакций и прочих побочных эффектов препаратов (пусть и не резко выраженных), но и оказывает мощное отрицательное психологическое воздействие на пациента. Отдельной проблемой является лечение больных с I стадией эссенциальной АГ. Это люди преимущественно молодого возраста, ведущие активный образ жизни. Один из способствующих факторов заболевания у них — хронический стресс. Он не только вносит вклад в повышение АД, но и провоцирует развитие депрессивных, тревожных состояний. В этой связи актуальна оценка эффективности включения в лечение больных с АГ мягких седативных средств для снятия тревожности, не вызывающих сонливости, не препятствующих вождению транспортных средств и сложной умственной работе.

Этим требованиям отвечает препарат «Адаптол» (мебикар производства АО «Олайнфарм», Латвия), который обладает умеренной транквилизирующей (анксиолитической) активностью, устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Транквилизирующий эффект препарата не

сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений. На основании этого «Адаптол» относят к так называемым дневным транквилизаторам [3].

Цель исследования — определить эффективность включения в лечение больных с эссенциальной АГ I стадии, I—II степени, анксиолитика «Адаптола» в отношении влияния на уровень АД и выраженность вегетативных расстройств с учетом представлений о роли психогенных механизмов в формировании этого заболевания, в рамках двойного слепого плацебоконтролируемого протокола.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование проведено как рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое по ограниченной программе и выполнено в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины к ограниченным клиническим испытаниям (приказ МЗ Украины от 13.02.2006 г. № 66 [2], приказ МЗ Украины от 17.05.2007 г. № 245). В исследование включено 60 пациентов с эссенциальной АГ I стадии, обратившихся в поликлиническое отделение кардиологической клиники Александровской больницы г. Киева с 01.05 по 31.12.2008 г. Из них группа исследования составила 30 пациентов, контрольная — 30. Рандомизацию проводили в порядке поступления больных.

Критерием включения в исследование была эссенциальная АГ I стадии (по классификации, принятой в Украине в 1992 г., согласно приказу МЗ Украины № 206 от 30.12.1992 г. и рекомендованной для дальнейшего использования согласно приказу № 247 от 01.08.1998 г.), I и II степени (по классификации ESC, 2007). Диагноз эссенциальной АГ устанавливали согласно рекомендациям ESC (2007) [7]. Отсутствие поражений органов-мишеней подтверждали клинико-анамнестическими данными, результатами общего анализа мочи и определения

Стаття надійшла до редакції 1 березня 2010 р.

сывороточного креатинина и его клиренса (отсутствие изменений), а также результатами ЭКГ, ЭхоКГ (отсутствием гипертрофии левого желудочка), тредмил-теста (отрицательная проба на ИБС), измерения толщины комплекса интима—медиа сонных артерий (без изменений). Перед включением в исследование глазное дно больного осматривал окулист. Пациенты с ИБС, некоронарогенными поражениями миокарда, сахарным диабетом, симптоматическими АГ, а также сопутствующей тяжелой патологией в исследование не включали.

Всем пациентам с антигипертензивной целью был назначен эналаприл («Ренитек» фирмы MSD) в дозе 10—40 мг/сут для достижения целевого офисного АД (< 140/90 мм рт. ст.). Не менее чем через 3 нед после начала приема эналаприла при стойком сохранении целевого АД, после получения информированного согласия на участие в исследовании больные в порядке обращения в клинику были рандомизированы на две группы по 30 человек. Больным группы исследования (первой) к лечению эналаприлом был добавлен анксиолитик «Адаптол» (АО «Олайнфарм», Латвия) 500 мг 2 раза/сут независимо от приема пищи. Группа контроля (вторая) получала плацебо аналогично. Использована схема с двойным слепым плацебоконтролем.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, обе группы были сопоставимы не только по полу и возрасту, но и факторам риска АГ. Обращает внимание большое количество пациентов с отягощенной наследственностью, без достоверных различий между группами. Также отмечается большое количество курящих среди пациентов с АГ. Это объясняется не только широким распространением курения в Украине, но и

отсутствием адекватной просветительной работы среди пациентов.

Обследование больных на этапе скрининга включало рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимические тесты оценки функции почек и печени), измерение офисного АД и тредмил-тест по протоколу Bruce с целью исключения ИБС и определения толерантности к физической нагрузке, который проводили на тредмиле Woodway 15 с электрокардиографической системой Bioset 8000 (Германия).

До назначения исследуемого препарата и на 55—60 сут лечения для оценки его эффективности проводили контроль офисного АД, суточное мониторирование АД на аппарате Cardiotens с определением среднего систолического и диастолического АД (САД и ДАД) за сутки, а также в дневное и ночное время. Оценивали выраженность вегетативных расстройств (в баллах) по Вейну — врач и пациент [1].

При анализе полученного фактического материала использованы методы вариационной статистики, принятые в медицинской практике с использованием критериев Вилкоксона (для связанных совокупностей) и Манна—Уитни (для несвязанных совокупностей). Достоверными считались изменения, при которых значение вероятности было меньше, чем 5 % ( $P < 0,05$ ), что считается достаточным в медико-биологических исследованиях [4].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение «Адаптолом» показало хорошую его переносимость. Ни в одном из случаев не было побочных эффектов, как и в случаях плацебо. В обеих группах пациенты отметили улучшение общего состояния. С учетом сложности анализа отдельных жалоб для объективизации были использованы результаты опросников Вейна, которые указаны ниже.

Изменение показателей офисных ЧСС и АД представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, к началу лечения ЧСС, САД и ДАД в обеих группах существенно не отличались ( $P > 0,05$ ). Без существенной динамики ЧСС терапия «Адаптолом» способствовала дополнительному уменьшению офисного САД в среднем на 6,3 % от исходного ( $P < 0,05$ ), чего не наблюдалось в группе плацебо. В результате к концу исследования в группе лечения «Адаптолом» САД стало на 7,9 % ниже, чем в группе плацебо ( $P < 0,05$ ).

Результаты офисного измерения АД подтверждаются данными суточного мониторирования (табл. 3).

Как видно из данных табл. 3, лечение «Адаптолом» способствовало существенному снижению среднесуточного САД, среднего САД в течение дня и ночи (на 6,4; 5,1 и 7,7 % соответственно,  $P < 0,05$ ), чего не наблюдалось в группе плацебо. В результате к концу исследования средние величины САД за сутки, день и ночь в 1-й группе стали на 6,9; 5,5 и 8,0 % ниже, чем в группе плацебо ( $P < 0,05$ ). При

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных двух групп

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)
Возраст, лет	37,1 ± 1,1	37,9 ± 1,2
Пол: мужчины женщины	19 (63,3)	17 (56,7)
	11 (36,7)	13 (43,3)
Возраст, лет мужчин	38,8 ± 1,2	38,1 ± 1,3
Возраст, лет женщин	36,3 ± 1,2	38,0 ± 1,4
Отягощенная наследственность по АГ	19 (63,3 %)	17 (56,7 %)
Курение	12 (40,0 %)	14 (46,7 %)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,2±0,9	30,6±1,1
ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> (т.е. % больных с избыточной массой тела)	4 (13,3 %)	3 (10,0 %)

Таблиця 2. Показатели ЧСС, офисных САД и ДАД ( $M \pm m$ ) у обследованных больных в динамике лечения

Показатель	Группа 1 (n = 30)			Группа 2 (n = 30)		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
ЧСС, уд./мин	79,2 ± 2,6	75,8 ± 2,3	> 0,05	77,6 ± 2,4	76,3 ± 2,2	> 0,05
САД, мм рт. ст.	132,6 ± 2,7	124,3 ± 1,7	< 0,05	134,6 ± 2,6	135,0 ± 2,7 <sup>#</sup>	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	85,3 ± 1,4	83,5 ± 1,9	> 0,05	86,1 ± 1,8	85,4 ± 1,8	> 0,05

Примечание. <sup>#</sup> —  $P < 0,05$  в сравнении с показателями группы 1.

Таблиця 3. Показатели суточного мониторингирования АД ( $M \pm m$ ) у обследованных больных в динамике лечения

Показатель	Группа 1 (n = 30)			Группа 2 (n = 30)		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
Среднее САД, мм рт. ст.	130,7 ± 2,7	122,3 ± 2,6	< 0,05	130,9 ± 2,4	131,3 ± 2,9 <sup>#</sup>	> 0,05
Среднее ДАД, мм рт. ст.	84,5 ± 2,4	83,9 ± 2,1	> 0,05	83,8 ± 2,2	83,2 ± 2,2	> 0,05
Среднее САД, мм рт. ст. день	135,9 ± 3,2	128,9 ± 2,1	< 0,05	136,6 ± 2,9	136,0 ± 2,7 <sup>#</sup>	> 0,05
ночь	121,5 ± 3,2	112,1 ± 1,9	< 0,05	122,7 ± 2,8	121,8 ± 2,1 <sup>#</sup>	> 0,05
Среднее ДАД, мм рт. ст. день	88,1 ± 1,4	87,6 ± 2,1	> 0,05	87,2 ± 2,1	86,9 ± 1,9	> 0,05
ночь	80,6 ± 1,9	80,1 ± 1,6	> 0,05	79,8 ± 1,7	79,6 ± 1,8	> 0,05

Примечание. <sup>#</sup> —  $P < 0,05$  в сравнении с показателями группы 1.

Таблиця 4. Показатели вегетативных расстройств ( $M \pm m$ ) по данным опросника Вейна у обследованных больных в динамике лечения

Показатель	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Оценка пациентом, баллы	42,5 ± 1,9	26,4 ± 1,5 <sup>**</sup>	43,4 ± 1,7	37,3 ± 1,6 <sup>*#</sup>
Оценка врачом, баллы	48,4 ± 2,1	27,2 ± 1,7 <sup>**</sup>	52,9 ± 1,7	42,8 ± 1,8 <sup>*#</sup>

Примечание. \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$  в сравнении с показателями до лечения; <sup>#</sup> —  $P < 0,05$  в сравнении с показателями группы лечения «Адаптолом».

этом показатели ДАД в ходе лечения «Адаптолом» существенно не изменялись.

Позитивная динамика показателей АД у больных 1-й группы сопровождалась существенным снижением выраженности вегетативных расстройств по данным опросника Вейна (табл. 4): по оценке больных — на 37,9 %, врачом — на 43,8 % ( $P < 0,01$ ). Уменьшение величин индексов через 60 дней отмечено и в группе плацебо (соответственно на 14,1 и 19,1 %,  $P < 0,05$ ), однако, оно было значительно меньшим, чем после лечения «Адаптолом».

По данным анализа индивидуальных величин опросника Вейна, исходно все пациенты имели вегетативные расстройства (более 25 баллов). В конце курса терапии 13 пациентов группы 1 (43,3 %

набирали менее 25 баллов, следовательно, не имели явных вегетативных расстройств. Тогда как в группе 2 только у 1 пациента (3,3 %) не было явных вегетативных расстройств (менее 25 баллов).

Антигипертензивный эффект «Адаптола» можно объяснить двумя механизмами. Во-первых, уменьшение вегетативных расстройств и улучшение психоэмоционального статуса позволяет снизить эффект «белого халата» при измерении АД. Во-вторых, для серотонинпозитивного действия препаратов центрального действия, в том числе мебекара, характерно снижение АД, что было показано ранее в эксперименте [6].

Уменьшение выраженности вегетативных расстройств под влиянием «Адаптола» у больных с «мягкой» АГ нам представляется не менее значи-

мым, чем снижение АД, потому что пациент оценивает результаты лечения не только по цифрам АД, но и по самочувствию. Улучшение самочувствия на фоне проводимой терапии повышает доверие к врачу и способствует соблюдению рекомендаций по антигипертензивной терапии.

#### **ВЫВОДЫ**

1. У пациентов с эссенциальной АГ I—II степени без поражения органов-мишеней, получающих антигипертензивную терапию эналаприлом с достижением целевого офисного АД, анксиолитик «Адаптол» оказывает дополнительный антигипертензивный эффект, способствуя снижению офис-

ного САД на 6,3 %, среднесуточного САД на 6,4 % и среднего САД в течение дня и ночи, соответственно на 5,1 и 7,7 %.

2. Антигипертензивный эффект терапии «Адаптолом» ассоциируется с уменьшением выраженности вегетативных расстройств (по данным опросника Вейна) в среднем на 43,8 % и с их исчезновением у 43,3 % больных.

3. Результаты исследования позволяют рекомендовать добавление «Адаптола» к антигипертензивной терапии пациентов с эссенциальной АГ I—II степени I стадии с нарушениями вегетативного статуса с целью их коррекции и улучшения качества жизни, а также оптимизации контроля АД.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. — М.: Медицина, 1991. — 624 с.
2. Здоров'я та охорона здоров'я населення України: європейський вимір / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.Ф. Москаленка. — К., 2009. — 240 с.
3. Зимакова И.Е., Гумеров Р.Х., Карпов А.М. Уникальная совокупность терапевтических эффектов дневного транквилизатора мебикара // Здоровье Украины. — 2004. — № 88.
4. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство: в 2 т. — М.: Медицина, 2001. — 764 с.
5. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: Аналітично-статистичний посібник / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.М. Коваленка. — МВЦ: Медінформ, 2009. — 146 с.
6. Мирзоян Р.С., Топчян А.В., Ганьшина Т.С. Цереброваскулярные эффекты серотонина и тропоксина. Методология флоуметрии. — 1999. — С. 153—160.
7. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. — 2007. — Vol. 28. — P. 1462—1536.

**К.М. Амосова, Л.Ф. Конопльова, Є.В. Андреев, О.Ю. Мищенко**

#### **ЛІКУВАННЯ «М'ЯКОЇ» АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: НЕ ЛИШЕ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ПРЕПАРАТИ**

У подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні у хворих на АГ I стадії було вивчено вплив «Адаптолу», що додавали до антигипертензивної терапії, на вегетативні розлади та добовий профіль артеріального тиску (АТ). Встановлено поліпшення показників добового моніторингу АТ порівняно з контрольною групою. Антигипертензивний ефект терапії «Адаптолом» асоціювався з позитивною динамікою клінічних виявів вегетативної дисфункції. Результати дають підстави рекомендувати препарат «Адаптол» для включення в схему лікування хворих на АГ I стадії з метою корекції вегетативних розладів, оптимізації контролю АТ і покращення якості життя таких пацієнтів.

**E.N. Amosova, L.F. Konoplyova, E.V. Andreyev, O.Yu. Myshchenyuk**

#### **THE TREATMENT OF THE MILD ARTERIAL HYPERTENSION: THE USING OF NOT ONLY ANTIHYPERTENSIVE DRUGS**

A double blind placebo-controlled trial was performed on patients with I stage arterial hypertension (AH) to assess the effects of «Adaptol» on the autonomous disorders and 24-hours arterial pressure (AP) profile, when added to the antihypertensive therapy. The improvement of parameters of 24-hours AP monitoring in comparison with control group has been established. The antihypertensive effects of «Adaptol» therapy associated with positive dynamics in the clinical manifestations of autonomous disorders. These results give arguments to support recommendations for «Adaptol» inclusion in the schemes of treatment of patients with I stage arterial hypertension (AH) with the aim of correction of autonomous disorders, optimization of the AP control and improvement of the quality of life of these patients.