

## ВЛИЯНИЕ ТЕЛМИСАРТАНА НА ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Г. Ф. Андреева<sup>1</sup>, В. М. Горбунов<sup>1</sup>, Т. А. Айвазян<sup>2</sup>, О. Ю. Исайкина<sup>1</sup>,  
В. П. Воронина<sup>1</sup>, О. В. Лерман<sup>1</sup>

В рамках рандомизированного исследования с двумя параллельными группами лечения, на материале 30 больных со стабильной мягкой-умеренной артериальной гипертензией, изучены особенности воздействия стандартных доз телмисартана (20 – 80 мг) и эналаприла (5 – 10 мг) на показатели артериального давления (АД) по данным суточного мониторирования, психологические особенности (тест СМОЛ) и качество жизни (методика QWBQ). Контрольный период составил 2 нед, период активной терапии — 12 нед. Выявлено, что длительный прием телмисартана и эналаприла в обычных терапевтических дозировках имел сопоставимый антигипертензивный эффект и достоверно снижал усредненные характеристики АД. Оба препарата улучшали качество жизни: применение эналаприла влияло в большей степени на психологическую, а телмисартана — на психологическую и социальную составляющие качества жизни. Длительный прием препаратов благоприятно воздействовал на психологический статус больных ГБ.

**Ключевые слова:** блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, телмисартан, суточное мониторирование артериального давления, качество жизни, психологический статус, артериальная гипертензия

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы особое значение приобретает изучение качества жизни (КЖ) больных, которое определяется, как степень удовлетворенности человека своим физическим, психическим и социальным состоянием [3]. Большой интерес представляет исследование КЖ у больных мягкой-умеренной артериальной гипертензией (АГ), особенно на фоне применения антигипертензивной терапии, поскольку регулярность применения препаратов больными, а значит и эффективность лечения, во многом зависит от действия лекарств на КЖ больных. В связи с этим в последние годы при выборе антигипертензивных препаратов учитывается и их влияние на психологический статус, когнитивные функции, и другие переменные, определяющие КЖ больного. Выявлено, что препараты, блокирующие фермент, конвертирующий ангиотензин (ИАПФ) оказывают благоприятное воздействие на КЖ, уменьшают проявления депрессии [7, 13, 16, 17].

В последнее десятилетие появились антигипертензивные препараты, которые оказывают фармакологическое воздействие не на уровне ферментов, а осуществляют блокаду рецепторов к ангиотензину II (АП)

первого типа. Эти препараты лишены тех неблагоприятных воздействий, которые возникают при приеме ИАПФ (снижение защитных эффектов АП, нарушение деградации брадикинина) и не уступают ИАПФ в выраженности антигипертензивного эффекта. Значительное число работ, изучающих воздействие препаратов этой группы на КЖ больных АГ, посвящено лозартану. Показано, что данный препарат не оказывает отрицательного воздействия на КЖ больных АГ [8, 15].

В доступной литературе нет данных о влиянии телмисартана на КЖ и ПС. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что побочные эффекты, возникающие при приеме телмисартана, сопоставимы с побочными эффектами, возникающими при приеме плацебо [9]. Целью исследования явилось изучение влияния телмисартана на КЖ и психологический статус (ПС) больных АГ и сопоставление воздействия телмисартана и эналаприла (эталонный ИАПФ).

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 36 больных со стабильной АГ I – II ст. (25 мужчины и 11 женщин), которые соответствовали следующим критериям: 1) возраст 25 – 70 лет; 2) отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; 3) среднее дневное систолическое артериальное давление (САД) от 140 до 160 мм рт.ст., среднее дневное диастолическое АД (ДАД) от 90 до 110 мм рт.ст. (по данным двукратного суточного мониторирования АД (СМАД) до назначения активной терапии). Повторные СМАД

<sup>1</sup> Отдел профилактической фармакологии (руководитель — проф. С. Ю. Марцевич) Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ, Москва, 101990, Петроверигский пер., 10.

<sup>2</sup> Лаборатория психотерапии и психокоррекции (руководитель — проф. Т. А. Айвазян) Российского научного центра восстановительной медицины и курортологии МЗ РФ, Москва, 121099, ул. Новый Арбат, 32.

проводились для оценки воспроизводимости результатов и исключения больных с так называемой “гипертонией белого халата”. Более подробный протокол приведен в другой работе, посвященной этому исследованию [1].

Для обеспечения рандомизированного контролируемого исследования, выполнялся следующий протокол: все больные в течение 2 нед не принимали антигипертензивных препаратов (контрольный период). После этого проводилось исходное обследование и рандомизация в 2 группы лечения: телмисартаном в дозе 40 – 80 мг 1 раз в сутки; эналаприлом — в дозе 5 – 10 мг 1 раз в сутки. При неэффективности терапии (среднесуточное дневное АД после двух недель лечения превышало 140/90 мм рт.ст.) доза препарата увеличивалась. Курс лечения составлял 12 нед. До начала терапии и в конце курса лечения проводилось обследование, включающее СМАД, психологическое обследование и оценку КЖ. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

При проведении СМАД использовали аппараты фирмы “SpaceLabs” 90207 и 90217. Анализировали следующие показатели: усредненные характеристики САД и ДАД, индекс времени (ИВ), вариабельность (ВАР) АД. Психологическое обследование проводилось с помощью теста СМОЛ (Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности) [2]. Тест обеспечивает многофакторную оценку психологического состояния, особенностей личности, социально-психологических и других характеристик обследуемого. Оценка проводится по 11 шкалам: трем оце-

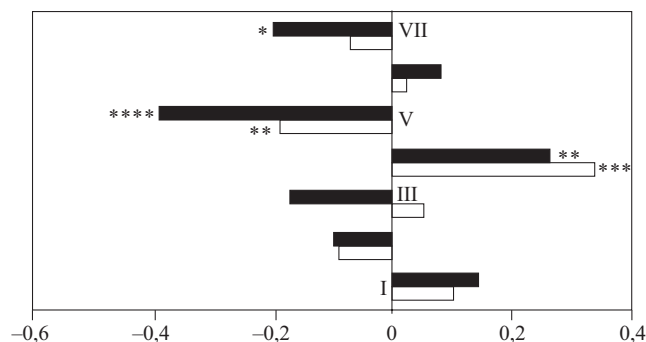
ночным — L, F и K, позволяющим определять достоверность результатов и вводить стандартную поправку в зависимости от отношения обследуемого к процедуре тестирования, и восьми клиническим, позволяющим оценивать следующие психологические особенности: ипохондрические (1), депрессивные (2), истерические (3), параноидные (6), психастенические (7), шизоидные (8), гипоманиакальные (9), а также уровень социальной адаптации (4 шкала). Все результаты обследования представлены в нормативных баллах (Т – баллах). Нормативные значения по каждой из шкал располагаются в диапазоне 45 – 54 Т-баллов.

Для изучения КЖ больных использовалась русская версия опросника Марбургского университета “General Well-Being Questionnaire” (QWBQ) [14]. После проведения повторной оценки этой версии опросника на русскоязычной популяции была показана его высокая надежность и достоверность [10]. Опросник включает в себя 8 клинических шкал, позволяющих анализировать оценку пациентами своего самочувствия (I), работоспособности (II), удовлетворенности (III), или неудовлетворенности (IV) жизнью, психологических способностей (V), межличностных отношений (VI) и социальных способностей (VII шкала). Оценка показателей по VIII шкале (сексуальные способности мужчин) не проводилась т.к. в исследовании участвовали мужчины и женщины. При оценке динамики QWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствует об улучшении КЖ. Анализ результатов проводился с помощью программы Microsoft Excel (версия 7.0).

Таблица 1. Динамика показателей СМАД ( $M \pm m$ ) на фоне терапии эналаприлом (Э) и телмисартаном (Т)

Показатель СМАД	Препарат	До лечения	В конце курса лечения	$p <$
Среднее САД за сутки, мм рт. ст.	Э	145,9 ± 3,5	135,2 ± 3,1	0,05
	Т	148,0 ± 3,8	137,5 ± 4,1	0,005
Среднее ДАД за сутки, мм рт. ст.	Э	92,2 ± 1,7	86,3 ± 2,0	0,05
	Т	94,0 ± 1,1	88,2 ± 0,9	0,01
Среднее САД за день, мм рт. ст.	Э	149,8 ± 3,5	138,6 ± 3,2	0,05
	Т	152,3 ± 0,7	141,2 ± 1,0	0,001
Среднее ДАД за день, мм рт.ст.	Э	95,5 ± 1,8	88,9 ± 2,1	0,05
	Т	97,3 ± 1,1	91,4 ± 0,9	0,01
Среднее САД за ночь, мм рт. ст.	Э	130,2 ± 4,3	122,3 ± 3,0	нд
	Т	130,1 ± 1,5	123,3 ± 0,7	0,05
Среднее ДАД за ночь, мм рт. ст.	Э	79,3 ± 1,9	76,3 ± 1,6	нд
	Т	80,0 ± 1,0	75,9 ± 1,0	0,03
ИВ САД за сутки, %	Э	68,3 ± 8,0	50,1 ± 7,9	0,005
	Т	79,1 ± 1,4	53,8 ± 3,1	0,005
ИВ ДАД за сутки, %	Э	61,0 ± 5,7	43,5 ± 5,8	0,05
	Т	66,0 ± 2,0	47,5 ± 4,5	0,01
Вар. САД за сутки, мм рт. ст.	Э	15,9 ± 0,6	14,7 ± 0,8	нд
	Т	17,0 ± 0,6	15,2 ± 1,6	нд
Вар. ДАД за сутки, мм рт. ст.	Э	12,0 ± 0,6	11,5 ± 0,4	нд
	Т	12,6 ± 1,0	11,8 ± 1,0	нд

Примечание. нд — недостоверно. СМАД — суточное мониторирование артериального давления.



Динамика показателей качества жизни (по данным опросника GWBQ) на фоне 12-недельного лечения эналаприлом и телмисартаном.

Различия достоверны между исходными и результирующими показателями в каждой группе: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,0005$ . Светлые столбики — лечение эналаприлом, темные — телмисартаном.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование закончили 30 пациентов: 14 больных (7 мужчин и 7 женщин) — в группе лечения телмисартаном и 16 (12 мужчин и 4 женщины) — в группе лечения эналаприлом. Средний возраст этих больных составил  $56,6 \pm 1,1$  лет. Две группы лечения были сопоставимы по возрасту, полу, исходным показателям СМАД и психологического статуса. 2 человека выбыли по причинам, не связанным с приемом препарата. У 2 больных отмечались побочные эффекты: кашель при приеме эналаприла и крапивница на фоне лечения телмисартаном. В группе пациентов, лечившихся телмисартаном (14 человек), 1 человек получал его в дозе 20 мг, 5 — в дозе 40 мг, 8 — в дозе 80 мг в сутки. В группе принимавших эналаприл (16 человек), 7 больных лечились препаратом в дозе 5 мг, 9 — в дозе 10 мг в сутки.

Таблица 2. Динамика показателей психологического статуса по данным теста СМОЛ ( $M \pm m$ , в Т-баллах) на фоне 12-недельного курса лечения

Шкала СМОЛ	Эналаприл		Телмисартан	
	Исходно	В конце курса лечения	Исходно	В конце курса лечения
L	$49,56 \pm 1,94$	$46,00 \pm 1,88^*$	$52,13 \pm 2,08$	$52,13 \pm 2,99$
F	$50,56 \pm 2,55$	$47,00 \pm 1,26$	$45,86 \pm 1,12$	$43,75 \pm 2,30$
K	$48,33 \pm 2,44$	$47,89 \pm 2,12$	$52,00 \pm 2,62$	$57,75 \pm 3,81^{*,\#}$
1	$53,33 \pm 2,76$	$52,22 \pm 3,33$	$51,50 \pm 2,52$	$55,25 \pm 2,15$
2	$52,33 \pm 2,00$	$48,33 \pm 2,01$	$48,59 \pm 3,39$	$50,88 \pm 4,63$
3	$52,11 \pm 3,37$	$49,22 \pm 2,53$	$51,00 \pm 2,42$	$52,25 \pm 1,87$
4	$47,00 \pm 3,38$	$44,89 \pm 3,42$	$53,86 \pm 5,31$	$54,50 \pm 4,77$
6	$48,89 \pm 2,36$	$46,44 \pm 2,37$	$46,88 \pm 4,39$	$46,88 \pm 2,47$
7	$49,56 \pm 3,33$	$46,33 \pm 1,85$	$49,36 \pm 6,33$	$53,50 \pm 4,39$
8	$46,78 \pm 3,25$	$44,11 \pm 1,95$	$46,88 \pm 4,77$	$52,75 \pm 3,24^\#$
9	$48,33 \pm 3,87$	$46,00 \pm 3,82$	$45,13 \pm 2,87$	$41,25 \pm 3,21$

**Примечание.** Различия достоверны: \* — между исходными и результирующими показателями в каждой группе  $p < 0,05$ ; # — при сопоставлении двух групп лечения —  $p < 0,05$ . СМОЛ — сокращенный многофакторный опросник для исследования личности.

Анализ динамики показателей АД (табл. 1) выявил к концу курса лечения в обеих группах достоверное снижение средних значений САД и ДАД (суточных, дневных), а также уменьшение ИВ САД и ИВ ДАД. Вместе с тем на фоне телмисартана выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение средних ночных уровней САД и ДАД, в то время как лечение эналаприлом не приводило к достоверным изменениям этих показателей.

При изучении динамики психологического статуса (по данным опросника СМОЛ) изменились лишь показатели оценочных шкал (L, K) (табл. 2). К концу курса лечения телмисартаном выявлено повышение показателей по шкале K, что может свидетельствовать о повышении психологической адаптации, стрессоустойчивости. На фоне длительного приема эналаприла отмечалось снижение показателей по шкале L, что указывает на ухудшение психологической комфортности больных ГБ. Показатели клинических шкал на фоне длительной терапии телмисартаном и эналаприлом не изменились. Таким образом, длительный прием препаратов благоприятно влияет на психологический статус больных ГБ.

При анализе динамики показателей качества жизни по данным методики QWBQ выявлено, что к концу наблюдения некоторое улучшение КЖ отмечено в обеих группах, при этом на фоне эналаприла и телмисартана выявлено достоверное снижение показателей по IV и повышение по V шкалам, что свидетельствует о более позитивной оценке пациентами своих психологических способностей и удовлетворенности жизнью. Вместе с тем на фоне курса лечения телмисартаном выявлено достоверно более выраженное повышение показателей по шкале VII ( $p < 0,05$ ), что говорит об улучшении способности к социальным контактам у больных ГБ.

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни по данным методики QWBQ ( $M \pm m$ , в баллах) на фоне 12-недельного курса лечения

Шкала QWBQ	Эналаприл		Телмисартан	
	Исходно	В конце курса лечения	Исходно	В конце курса лечения
I	0,43 ± 0,07	0,327 ± 0,06	0,38 ± 0,09	0,236 ± 0,05
II	1,98 ± 0,24	2,07 ± 0,36	2,06 ± 0,33	2,156 ± 0,39
III	1,71 ± 0,11	1,66 ± 0,14	1,38 ± 0,03	1,55 ± 0,18
IV	1,35 ± 0,15	1,011 ± 0,17***	0,937 ± 0,16	0,67 ± 0,15**
V	2,26 ± 0,04	2,446 ± 0,06**	2,16 ± 0,30	2,55 ± 0,35****
VI	1,35 ± 0,34	1,327 ± 0,40	1,48 ± 0,35	1,4 ± 0,41
VII	2,54 ± 0,07	2,61 ± 0,06	2,65 ± 0,40	2,85 ± 0,46*#*#

**Примечание.** Различия достоверны между исходными и результирующими показателями в каждой группе (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,0005$ ), # — показателями двух групп лечения —  $p < 0,05$ .

При сопоставлении динамики показателей КЖ на фоне длительного приема препаратов (рисунок) было выявлено, что и телмисартан, и эналаприл оказывают благоприятное влияние на КЖ и имеют однонаправленный характер воздействия на показатели всех шкал (кроме шкалы III). Достоверные изменения как при лечении телмисартаном, так и при приеме эналаприла отмечались в динамике показателей шкал, характеризующих психологическую составляющую КЖ (шкалы IV, V). Кроме того, телмисартан улучшал показатели шкалы VII (способность к социальным контактам).

Согласно полученным данным, 12-недельный прием эналаприла и телмисартана в стандартных дозировках благоприятно влиял на основные характеристики АД. Антигипертензивный эффект препарата телмисартана был сопоставим с действием известного “эталонного” препарата группы ИАПФ эналаприла, что позволяет сравнивать воздействие двух препаратов на КЖ и психологический статус. Достоверное снижение ночного уровня АД под действием телмисартана заслуживает внимания, однако, надо иметь в виду сравнительно низкую воспроизводимость и проблемы в интерпретации “ночных” показателей СМАД [12]. Согласно полученным результатам, длительная монотерапия препаратами не влияла на вариабельность амбулаторного АД. По данным исследований, посвященных этой проблеме, прием современных антигипертензивных препаратов может оказывать различное, в том числе “неблагоприятное” воздействие на вариабельность АД [4, 11]. Несмотря на то что повышенная вариабельность АД является независимым фактором риска развития осложнений АГ, воздействие антигипертензивных препаратов на этот показатель не должно оцениваться однозначно и требует дальнейшего изучения.

Лечение телмисартаном и эналаприлом, наряду с антигипертензивным действием, оказывает также положительное влияние на психологический статус больных. По мнению некоторых авторов, положительное влияние ИАПФ на психологическую сферу, возможно, связано с воздействием препаратов этой группы на

уровень опиоидных пептидов в ЦНС (в частности, на уровень бета-эндорфинов) центральную катехоламинергическую функцию, изменением уровня ангиотензина II в мозгу [5, 6].

В настоящем исследовании впервые было выявлено, что длительный прием телмисартана сопровождается повышением уровня психологической адаптации, их толерантности к стрессовым воздействиям, а лечение эналаприлом приводило к улучшению психологической комфортности. Это имеет особое значение, поскольку известно, что больные АГ отличаются выраженной и длительно сохраняющейся гипертензивной реакцией в условиях даже незначительного психологического стресса (именно с этим, в частности, связан так называемый “эффект белого халата”). Повышенная психофизиологическая реактивность является одним из патогенетических звеньев АГ, способствующих прогрессированию заболевания, а повышение стрессоустойчивости и улучшение психологической комфортности больных с АГ на фоне приема препаратов, возможно, улучшает реактивность больных. Благоприятное, практически одинаковое воздействие на КЖ длительного приема эналаприла и телмисартана связано с определенным сходством механизмов фармакологического воздействия препаратов. Вместе с тем нами впервые выявлено, что переменные, за счет которых улучшается КЖ, зависят от особенностей применяемого препарата: применение эналаприла влияло в большей степени на психологические составляющие КЖ, а телмисартана — и на психологическую, и на социальную. Возможно, что действие телмисартана на рецепторном уровне ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к проявлению новых фармакодинамических свойств, в том числе и в воздействии на психосоциальные особенности больных.

## ВЫВОДЫ

1. Длительный прием эналаприла и телмисартана в стандартных терапевтических дозировках вызывал сопоставимый антигипертензивный эффект и приводил к достоверному снижению уровня артериального дав-

ления по данным суточного мониторирования артериального давления.

2. Оба препарата улучшали качество жизни и психологический статус больных.

3. Телмисартан и эналаприл оказывали практически сходное влияние на показатели шкал опросника GWBQ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Ф. Андреева, В. М. Горбунов, О. Ю. Исайкина, и др., *Рос. кардиол. ж.*, **4**, 36 – 39 (2002).
2. В. П. Зайцев, *Психол. ж.*, **2**(3), 118 – 123 (1981).
3. Л. Леви, А. Андерсон, *Народонаселение, окружающая среда и качество жизни*, Медицина, Москва (1979).
4. G. Mancia, S. Omboni, A. Ravogli, et al. *Blood Pressure*, **4**, 148 – 156 (1995).
5. D. Baranowska, J. J. Brazsko, and K. Wisniewski, *Psychopharmacology*, **81**, 247 – 251 (1983).
6. B. Costall, M. E. Kelly, R. S. Naylor, and D. M. Tomkins, *ACE inhibition and cognition. The international symposium on ACE inhibition*, London (1989); Feb., pp. 14 – 17.
7. S. H. Crooq, S. Levine, M. A. Testa et al., *The New Engl J. Med.*, **314**(26), 1657 – 1664 (1986).
8. B. Dahlof, L. H. Lindholm, S. Carney et al., *J. Hypertens*; **15**(11), 1372 – 1335 (1997).
9. A. J. Manolis, J. L. Reid, de Zeeuw D., M. Murphy, *J. Hypertens*, **19**(suppl 2): 147(2001).
10. V. I. Metelitsa, S. G. Douda, T. P. Ostrovskaya, N. P. Filatova, G. F. Muhamedganova et al., *J. Drug Dev. Clin. Pract.*, **8**(2) 61 – 76 (1996).
11. G. Parati, Di Rienzo M., L. Ulian et al., *J. Hypertens*, **16**(suppl 3), S25-S33 (1998).
12. G. Parati, *J. Hypertens*, 1725 – 1729 (2000).
13. B. Pessano, La Brocca A., G. Pozzallo et al., *Minerva Med.*, **80**(6), 595 – 598 (1989).
14. J. Siegrist, A. Junge, *Soc. Sci. Med.*; **29**(3), 463 – 468 (1989).
15. M. A. Tebesco, G. Ratti, S. Mennella et al., *Am. J. Hypertens*, **12**(11), 1130 – 1134 (1999).
16. M. A. Testa, R. B. Anderson, J. F. Nackley, and N. R. Hollenberg, *New Engl. J. Med.*, **328**(13), 907 – 913 (1993).
17. G. S. Zubenko and R. A. Nixon, *Am. J. Psychiatry*, **141**, 110 – 111 (1984).

Поступила 05.09.03

## EFFECT OF TELMISARTAN ON THE PSYCHOLOGICAL STATE AND QUALITY OF LIFE IN STABLE HYPERTENSION PATIENTS

G. F. Andreeva<sup>1</sup>, V. M. Gorbunov<sup>1</sup>, T. A. Aivazyan<sup>2</sup>, O. Yu. Isaikina<sup>1</sup>, V. P. Voronina<sup>1</sup>, and O. V. Lerman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Prophylactic Pharmacology, State Research Center for Prophylactic Medicine, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Petroverigskii per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> Laboratory of Psychotherapy and Psychocorrection, State Research Center of Rehabilitation Medicine and Balneology, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Novyi Arbat 32, Moscow, 121099 Russia

Effects of the standard doses of telmisartan (20 – 80 mg) and enalapril (5 – 10 mg) on the arterial pressure (AP, circadian monitoring), psychological state (Minnesota Multiphase Personality Inventory questionnaire, Russian version), and quality of life (General Well-Being Questionnaire) were studied in a randomized, parallel group trial in 30 patients with stable, soft-to-moderate arterial hypertension. The initial control 2-week period was followed by a 12-week period of active therapy. It was established that the long-term administration of both drugs in standard doses produced comparable antihypertensive effect, reliably reducing the averaged AP characteristics. Both drugs also improved the quality of life: enalapril influenced predominantly the psychological score, while telmisartan increased both psychological score and social score. Long-term administration of both drugs had a positive effect on the psychological state of hypertensive patients.