

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ МОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Касумова Ф.З.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А.Алиева, кафедра внутренних болезней II, Баку

Резюме

Изучены приверженность к лечению и качество жизни при длительной монотерапии различными β -АБ (пропранололом, метопрололом, надололом, атенололом, бисопрололом и небивололом) в сравнительном аспекте у 130 мужчин с артериальной гипертензией в возрасте 30-59 лет. Использован опросник (тест Мориски — Грина) для оценки приверженности к лечению и General Well Being Questionnaire (GWBQ) для изучения качества жизни. Выявлено, что наряду с достаточной антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью и низкой частотой побочных действий, наилучшая приверженность к лечению и улучшение качества жизни отмечались при монотерапии небивололом в сравнении с другими β -АБ, самая низкая приверженность к лечению и незначительное улучшение качества жизни наблюдалась в группе больных, получавших пропранолол.

Таким образом, при длительной терапии β -АБ у больных артериальной гипертензией следует отдавать предпочтение небивололу, учитывая высокую приверженность больных к лечению и его позитивное влияние на качество жизни, особенно на сексуальную функцию у мужчин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, приверженность к лечению, качество жизни.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых значимых факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), и вопросы ее медикаментозной профилактики остаются актуальной проблемой превентивной кардиологии [4, 6].

Современное лечение АГ предполагает длительный непрерывный прием антигипертензивных средств (АГС), что требует наблюдения и контроля проводимой терапии для обеспечения ее эффективности и безопасности.

При этом немаловажное значение имеют достижение высокой приверженности к лечению и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. Недостаточная приверженность к лечению не только снижает эффективность проводимой терапии, но и увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, способствует появлению синдрома отмены медикаментозных средств, особенно опасных и нежелательных для такой популярной группы АГС, как β -адреноблокаторы (β -АБ) [1,12]. В то же время в обеспечении высокого комплайенса немаловажное значение имеет улучшение КЖ на фоне длительного и непрерывного приема АГС. Влияние антигипертензивной терапии на КЖ и приверженность к лечению тесно связаны друг с другом и взаимообусловлены: улучшение КЖ повышает комплайнс и, наоборот, ухудшение КЖ на фоне лечения приводит к отказу от приема АГС [7].

С учетом вышеизложенного, целью нашего исследования явилось: изучить приверженность к лечению и КЖ у больных с АГ при длительной, непрерывной терапии β -АБ в сравнительном аспекте.

Материал и методы

В исследование были включены 130 мужчин с АГ в возрасте 30-59 лет (в среднем — $44,5 \pm 1,25$ лет) без сопутствующих заболеваний, требующих специального лечения. Всем больным проводился полный комплекс клинично-инструментальных и лабораторных исследований до лечения в конце 3-4 недельного плацебо-периода, затем больные рандомизировались по 5 стратификационным критериям (длительность АГ до 5 лет и больше, уровень диастолического давления до 105 мм рт.ст. и больше, наличия или отсутствия ИБС и ожирения, возраст до 50 лет и больше) и распределялись в одну из групп монотерапии β -АБ: пропранололом (23 больных), надололом (28 больных), метопрололом (21 больных), атенололом (18 больных), бисопрололом (16 больных) и небивололом (24 больных).

Анализ результатов длительного лечения и наблюдения включает данные с 1986 года по 2006 год. Оценка комплаентности больных проводилась согласно тесту Мориски-Грина на каждом приеме к врачу в течение всего периода лечения [5]. Результаты теста оценивались как удовлетворительные, если больной набирал 3 и более баллов при 4-балльной оценке ответов на вопросы тестов. Количество баллов 1 и 2 свидетельствовали о неудовлетворительном комплаинсе больных. КЖ изучалась с помощью опросника General Well Being Questionnaire (GWBQ), представляющего сокращенный вариант опросника Quality Well Being Scale [9, 10]. Примечательно, что опросник GWBQ отличается быстрой воспроизводимостью, внутренней логичностью и высокой разрешающей способностью именно у больных с АГ [10].

Таблица 1

Динамика САД, ДАД и ЧСС на фоне монотерапии β -адреноблокаторами

№ п/п	Название препарата и количество обследованных n=130	Продолжительность лечения (в годах) M $\pm$ m	Дозы препарата (мг/сутки) M $\pm$ m	САД мм рт.ст. M $\pm$ m		ДАД мм рт.ст. M $\pm$ m		ЧСС M $\pm$ m	
				До лечения (p ₁ -период)	В конце лечения	До лечения (p ₁ -период)	После лечения	До лечения (p ₁ -период)	В конце лечения
I.	Пропранолол (n=23)	5,2 $\pm$ 0,5	121,1 $\pm$ 9,2	158,4 $\pm$ 2,6	144,3 $\pm$ 2,8*	106,7 $\pm$ 4,2	96,5 $\pm$ 3,6*	82,3 $\pm$ 1,4	74,7 $\pm$ 2,2*
II.	Надолол (n=28)	4,6 $\pm$ 1,2	102,4 $\pm$ 10,02	160,8 $\pm$ 3,2	140,5 $\pm$ 1,2*	108,5 $\pm$ 3,4	94,3 $\pm$ 1,9**	83,2 $\pm$ 2,1	64,1 $\pm$ 1,4***
III.	Метопролол (n= 21)	6,7 $\pm$ 1,02	98,4 $\pm$ 4,6	156,5 $\pm$ 1,4	138,8 $\pm$ 3,4**	104,2 $\pm$ 2,1	92,3 $\pm$ 2,4*	80,8 $\pm$ 3,1	74,5 $\pm$ 1,8*
IV.	Атенолол (n=18)	7,3 $\pm$ 2,01	76,5 $\pm$ 3,9	162,3 $\pm$ 2,7	130,9 $\pm$ 2,9***	102,3 $\pm$ 3,3	90,8 $\pm$ 3,4*	78,3 $\pm$ 1,8	70,2 $\pm$ 1,5*
V.	Небиволол (n=24)	5,02 $\pm$ 1,3	5,0 $\pm$ 0,00	154,2 $\pm$ 3,01	136,5 $\pm$ 1,7***	105,1 $\pm$ 1,1	90,2 $\pm$ 2,6*	80,5 $\pm$ 1,6	73,5 $\pm$ 1,03*
VI.	Бисопролол (n=16)	4,2 $\pm$ 1,1	7,6 $\pm$ 1,03	161,5 $\pm$ 2,1	134,8 $\pm$ 3,3***	101,6 $\pm$ 2,8	86,4 $\pm$ 1,7*	79,5 $\pm$ 3,2	71,4 $\pm$ 2,06*

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001, где “p” — достоверность разницы показателей до и в конце лечения.

Результаты и обсуждение

Антигипертензивный и отрицательный хронотропный эффект β -АБ представлен в табл. 1, из которой видно, что в целом при монотерапии все изученные β -адреноблокаторы имели достаточный гипотензивный эффект, однако целевые уровни артериального давления (АД) были достигнуты при лечении атенололом, небивололом и бисопрололом, менее выраженный антигипертензивный эффект наблюдался у пропранолола по сравнению с другими β -адреноблокаторами. Отрицательный хронотропный эффект в большей степени проявлялся у надолола, остальные β -адреноблокаторы в одинаковой степени урежали частоту сердечных сокращений.

Приверженность больных к лечению β -АБ представлена на рис. 1.

Следует отметить, что удовлетворительной приверженностью, оцененной данным способом, является достижение 80% и более [11].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что наибольшее количество больных, набравших максимальное количество баллов — 4, было в группе, лечившихся небивололом (66,7%), наименьшее — в группе пропранолола (21,7%). При суммировании удовлетворительных (3+4) и неудовлетворительных баллов (1+2) оказалось, что только в группе небиволола и бисопролола приверженность больных к лечению была высокой, поскольку превышала 80% (87,5% и 81,3% соответственно) (рис. 1). Наименьший комплаинс наблюдался в группе пациентов, принимавших пропранолол (43,5%). Вероятно, здесь сказалась не только относительно худшая переносимость препарата (особенно отрицательное влияние на сексуальную функцию), но и частота его применения — 2 раза в день, а у части больных — не по

одной, а по 2 таблетки в день (при дозе 160мг/сутки).

Кроме того, сравнительно долгий подбор эффективной суточной дозы также снижал доверие к лечебному действию препарата и часто служил причиной пропуска его приема.

Несмотря на однократный прием в сутки, недостаточная приверженность наблюдалась в группе больных, получавших надолол и атенолол. Более высокая частота побочных действий надолола (особенно бронхообструктивный синдром вследствие его некардиоселективности) и необходимость приема большого количества таблеток (от 2 до 4 — при суточных дозах надолола составляла 80мг в таблетке) также снижал комплаинс больных.

Примерно одинаковой, но тоже в целом неудовлетворительной, была приверженность к лечению метопрололом и атенололом (71,4% и 72,2% соответственно) (рис. 1).

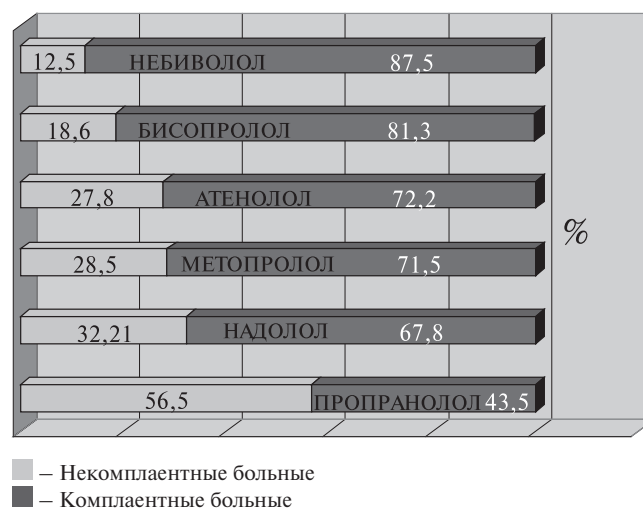
Рис. 1. Комплаентность больных с АГ при монотерапии β -АБ.

Таблица 2

**Динамика показателей качества жизни по данным опросника GWBQ
на фоне монотерапии β-адреноблокаторами (n=130; M±m в баллах)**

Шкалы GWBQ	Пропранолол (n=23)		Надолол (n=28)		Атенолол (n=18)	
	До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения
Физическое самочувствие	2,38± 0,05	2,48± 0,03*	2,44± 0,06	3,02± 0,04*	2,36± 0,02	3,01± 0,07*
Работоспособность	2,21± 0,01	2,36± 0,02	2,18± 0,04	2,56± 0,02**	2,29± 0,07	2,86± 0,04*
Психологическое самочувствие положительное	2,08± 0,02	2,16± 0,01*	2,23± 0,05	2,38± 0,05*	2,76± 0,05	2,66± 0,06
Психологическое самочувствие отрицательное	2,18± 0,03	2,20± 0,04	2,14± 0,02	2,18± 0,03	2,31± 0,03	2,28± 0,02
Психологические способности	2,21± 0,04	2,32± 0,01	2,13± 0,03	2,33± 0,06	2,48± 0,04	2,36± 0,03
Межличностные отношения	2,01± 0,03	2,21± 0,02*	2,33± 0,01	2,38± 0,03	2,75± 0,06	2,51± 0,04
Социальные способности	2,13± 0,05	2,09± 0,04	2,19± 0,02	2,21± 0,04	2,09± 0,02	2,31± 0,07
Сексуальные функции	3,02± 0,05	1,01± 0,02**	2,38± 0,04	2,40± 0,05	2,56± 0,04	2,01± 0,02*
Настроение за последнюю неделю до визита	3,25± 0,01	3,05± 0,06	3,02± 0,02	3,32± 0,07	2,38± 0,01	2,41± 0,08
Самочувствие за последнюю неделю до визита	1,38± 0,05	1,21± 0,02	2,78± 0,04	3,01± 0,06	1,86± 0,02	1,77± 0,04

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, где “p” – достоверность разницы показателей до и в конце лечения.

Шкалы GWBQ	Метопролол (n=21)		Небиволол (n=24)		Бисопролол (n=16)	
	До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения
Физическое самочувствие	2,01± 0,07	2,56± 0,05*	2,21± 0,02	3,06± 0,05*	2,28± 0,01	2,96± 0,03*
Работоспособность	2,49± 0,04	2,84± 0,02*	1,96± 0,04	2,76± 0,06*	2,01± 0,03	2,89± 0,03**
Психологическое самочувствие положительное	1,96± 0,01	2,28± 0,03*	2,26± 0,07	2,94± 0,05*	2,38± 0,07	2,78± 0,05*
Психологическое самочувствие отрицательное	2,35± 0,02	2,06± 0,04*	2,41± 0,02	2,01± 0,04*	2,76± 0,03	2,01± 0,04*
Психологические способности	2,51± 0,05	2,66± 0,01*	2,48± 0,03	2,96± 0,08	2,55± 0,05	2,66± 0,04
Межличностные отношения	2,49± 0,06	2,36± 0,04	2,88± 0,07	2,76± 0,02	2,81± 0,04	2,90± 0,03
Социальные способности	2,46± 0,01	2,52± 0,03	2,48± 0,03	2,56± 0,04	2,71± 0,06	2,68± 0,08
Сексуальные функции	2,78± 0,07	2,62± 0,02	3,02± 0,02	3,52± 0,05*	3,56± 0,06	3,78± 0,02*
Настроение за последнюю неделю до визита	2,64± 0,05	2,45± 0,05	3,31± 0,08	3,38± 0,07	3,71± 0,06	3,92± 0,04
Самочувствие за последнюю неделю до визита	1,86± 0,01	1,74± 0,05	3,21± 0,03	3,67± 0,07	3,77± 0,04	3,82± 0,08

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, где “p” – достоверность разницы показателей до и в конце лечения.

И только при приеме двух β-АБ, а именно – небиволола и бисопролола – больные продемонстрировали высокую приверженность к лечению. Об отличной переносимости и хорошей восприимчивости больных к терапии небивололом при длительном применении сообщалось в пяти открытых и одном двойном слепом исследовании [3].

Благодаря дополнительным свойствам, особенно антиоксидантному и антипролиферативному действию, в частности, небиволола, β-блокаторы третьего поколения превосходят классические β-АБ, не только при коротком, но и при длительном их применении [8]. Двойной механизм действия – высокоселективная блокада β1-адренорецепторов

и вазодилатация – основной фактор хорошей переносимости небиволола [3,8]. Мета-анализ 15 крупных рандомизированных многоцентровых исследований с участием 35 тысяч больных показал, что селективные β-АБ (в частности, небиволол) существенно реже обладают побочными эффектами в сравнении с неселективными, а наиболее частыми побочными действиями их являются сексуальная дисфункция, усталость, депрессия, что зачастую и служит причиной отказа от лечения [2].

Аналогичные данные получены и в нашем исследовании: наименьшее число побочных эффектов и наилучшая приверженность к лечению отмечена при приеме небиволола по сравнению с другими β-АБ.

Шкала показателей качества жизни.	VIII	Сексуальная способность	—	Пропранолол	0	Надолол	—	Атенолол	—	Метопролол	++	Небиволол	+	Бисопролол
	VII	Социальная способность	0		0		0		+		++		++	
	VI	Социальное самочувствие	0		0		0		0		0		0	
	V	Психологическое способность	0		+		0		++		++		+++	
	IV	Психологическое самочувствие отрицательное	0		0		0		0		0		0	
	III	Психологическое самочувствие положительное	0		+		+		++		++		++	
	II	Работоспособность	+		++		+		+		+++		+++	
	I	Жалобы и отношение к ним	++		++		++		++		++		++	

+++

Значительная положительная динамика (p<0,001)

+

Слабая динамика (p<0,05)

++

Умеренная динамика (p<0,01)

0

Нет динамики

—

Отрицательная динамика

Рис. 2. Изменения качества жизни при монотерапии β-адреноблокаторами (n=130) в сравнении с показателями в конце плацебо-периода.

Нет сомнений, что одним из факторов, поддерживающих высокую приверженность к лечению у больных с АГ, является улучшение КЖ на фоне длительной антигипертензивной терапии. Результаты исследования КЖ у обследованных больных на фоне лечения β-АБ представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ изменений КЖ при монотерапии различными β-АБ показал, что наилучшие параметры КЖ выявлены при лечении небивололом, затем бисопрололом, далее следуют метопролол, надоллол, атенолол и, в меньшей степени, положительное влияние на КЖ наблюдается у пропранолола (рис. 2).

Результаты нашего исследования показали, что при лечении β-АБ преимущественно улучшаются физическое самочувствие и работоспособность, в меньшей степени — психическое самочувствие и психологические способности, β-АБ не оказывают влияние на социальные способности, в то же время отрицательно влияют на сексуальную функцию у мужчин, за исключением небиволола и в несколько меньшей степени — бисопролола (рис. 2).

Литература

- Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции // Артериальная гипертензия, 2004; 3 (Т10): 2-7.
- Марцевич С.Ю. β-адреноблокаторы. Принцип терапии в свете международных рекомендаций // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4(4): 4-9.
- Небилет (небиволол) — третье поколение блокаторов β-адренорецепторов. Дайджест. Украинск. Медичний гасовис 2000; 1 (15): 45-48.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review // J. Hypertens 2004; 22(1): 11-19
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence // Med.Care, 1986; 24: 67-73.
- Haiar J., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000 // JAMA 2003; 290 (2); 199-206.
- Hosic J., Wiklund J. Managing hypertension in general practice: can we do better? // J. Human Hypertension, 1995; 9: S15-S18.
- Jansen P.M. Zeitz. O., Hasenfuss G.Y. Trans and sustained impacts of hydroxyl radical on sarcoplasmic reticulum function: protective effects of nebivolol // Eur. J.Pharm.col. 1999; 366(2-3):223-232.
- Siegrist J., Jungel A. Conceptual and methodologist problem in research on the quality of life in clinical medicine // Soc. Sci. Med 1989; 29(3):46.
- Siegrist J., Junge A., Funfstuck G. // Med.Welt — 1991, Bd 42 — S.133-138.
- Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients // Blood pressure, 2001; 10: 62-73.
- Waeber B., Burnier V., Brunner H.R. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients // J.Cardiovasc. Pharmacol, 2000; 36 (suppl — 3): S23-S26.

Abstract

Treatment compliance and quality of life (QoL) in long-term monotherapy with various beta-adrenoblockers, BAB (propranolol, metoprolol, nadolol, atenolol, bisoprolol, and nebivolol) were compared in 130 men with arterial hypertension (AH), aged 30-59 years. Treatment compliance was assessed using the Morisky-Green test, and QoL – the General Well Being Questionnaire (GWBQ).

Together with good antihypertensive effectiveness, tolerability, and low incidence of adverse effects, nebivolol demonstrated the best treatment compliance and QoL improvement, compared to the other BAB. The lowest treatment compliance and minimal QoL improvement were observed in patients receiving propranolol.

Therefore, in long-term BAB monotherapy among AH patients, nebivolol is a medication of choice, due to high treatment compliance and positive effects on QoL (in particular, on sexual function in men).

Key words: Arterial hypertension, beta-adrenoblockers, treatment compliance, quality of life.

Поступила 20/07-2009