

УДК 616.12-008.331.1

Н.Е. АЙДАРГАЛИЕВА, А.М. МУРАТОВА, А.Ж. ТЕЛЕУШЕВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АЛОТЕНДИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА



Айдаргалиева Н.Е.

Комбинированная антигипертензивная терапия является приоритетным направлением в лечении артериальной гипертензии.

**Материал и методы.** Обследовано 20 больных с АГ 2 степени, ФР 4, ХСН 2а, ФК 3 (НУНА). Средний возраст больных составил  $59 \pm 2,1$  года. Все больные имели документированную ИБС, стабильную стенокардию напряжения 2-3 ФК по Канадской классификации. Производили определение суточного профиля АД (СПАД). В качестве гипотензивных препаратов использовали алотендин по 1 таблетке в дозировке 5 мг/ 5 мг один раз сутки, утром. Средняя длительность лечения составила 10 дней. В качестве целевого уровня снижения АД принимали величину менее 135/85 мм рт.ст. днем и 120/70 мм рт.ст. ночью.

**Результаты и обсуждение.** После 10 дней терапии алотендином отмечалось снижение СПАД с достижением целевых уровней АД: среднее суточное АД снизилось на 16% – до  $130,1 \pm 1,2 / 75,8 \pm 1,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). В дневное время отмечалось снижение уровня САД на 16,7%, ДАД – на 10,5% ( $p < 0,05$ ), а в ночные часы САД на 15,5% ( $p < 0,01$ ), ДАД на 17,1% ( $p < 0,05$ ). Отмечалось снижение вариабельности дневного САД на 15% ( $p < 0,05$ ), достоверное снижение пульсового АД на 19,1%.

**Выводы.** Применение алотендина в лечении больных с АГ в сочетании с ИБС приводит к достоверному снижению АД как в дневное, так и в ночное время до целевых уровней, улучшает функциональный класс стенокардии, уменьшает дозу принимаемых нитратов и повышает приверженность пациентов к лечению.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, Алотендин.

Для ссылки: Айдаргалиева Н.Е., Муратова А.М., Телеушева А.Ж. Эффективность и переносимость алотендина в комплексном лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца // Журн. Медицина. – 2015. – №2(152). – С. 21-24

Комбинированная антигипертензивная терапия является приоритетным направлением в лечении артериальной гипертензии. Основной целью такой терапии являются: потенцирование антигипертензивного эффекта при уменьшении побочных действий препаратов, за счет снижения дозы входящих в них компонентов, повышение приверженности пациентов к терапии, простота процесса титрования и удобство назначения [1]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали преимущества комбинированной терапии перед монотерапией как стартовой. Так по данным итальянского исследования, которое включало более 200 тыс. пациентов с АГ, назначение стартовой комбинированной антигипертензивной терапии сопровождалось меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение стартовой монотерапии [2]. По данным метаанализа эффективность комбинированной АГТ в 5 раз выше, чем монотерапии [3].

Важнейшим заключением в практике лечения АГ является тот факт, что применение одной и той же комбинации

препаратов в фиксированной форме в сравнении со свободной формой повышает приверженность к лечению от 69 до 88% [7]. Как следствие повышения приверженности к лечению отмечается снижение риска госпитализации, причем ото всех причин [8].

Оптимизация лечения АГ неизменно сопряжена с проблемой ее коморбидности с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями или ассоциированными состояниями. И, в первую очередь, это сочетание АГ с ИБС. От 66 до 70% больных АГ имеют также ИБС. Правильный выбор антигипертензивного средства в таких случаях не только эффективен относительно снижения АД как такового, но и в предупреждении развития острых коронарных событий. Немаловажным, если не приоритетным условием успешного менеджмента АГ при сочетании с ИБС, является выбор антигипертензивного средства, имеющего обоснованность применения при сопутствующей стенокардии, что, безусловно, не только приводит к сокращению количества принимаемых медикаментов, но, в первую очередь, повышает приверженность больных к лечению.

**Контакты:** Айдаргалиева Назипа Ермухамбетовна – заведующая кафедрой интернатуры и резидентуры по терапии №2 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, д.м.н., профессор. Тел. +7 777 055 20 42, e-mail: aidargaliyeva.n@mail.ru

**Contact:** Nazipa Ermukhambetovna Aidargaliyeva – MD, professor, Head of the Department of internship and residency in internal medicine №2, Kazak National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Tel. +7 777 055 20 42, e-mail: aidargaliyeva.n@mail.ru

Существуют различные комбинации антигипертензивных препаратов. Среди них достойное место занимает комбинация антагонистов кальция с  $\beta$ -адреноблокаторами. Данная комбинация является рациональной с позиции гемодинамического и метаболического взаимодействий [4]. Положительными эффектами кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов являются: достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, в том числе при сердечной недостаточности; выраженное кардиопротективное действие при лечении и профилактике инфаркта миокарда; отсутствие влияния на углеводный и липидный обмены [5]. Вполне обоснованно, что в Рекомендациях ESH/ESC 2013 по АГ [6], бета-блокаторы рекомендуются в лечении больных АГ в сочетании с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца. В свою очередь применение антагониста кальция амлодипина приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и нагрузки на миокард; увеличению сердечного выброса в покое и при физической нагрузке; повышению толерантности к физической нагрузке; снижению гипертрофии левого желудочка; улучшению реологических свойств крови. На основании вышеизложенного большой интерес представляет препарат Алотендин – фиксированная комбинация селективного  $\beta$ -блокатора – бисопролола и антагониста кальциевых каналов – амлодипина в лечении больных АГ в сочетании с ИБС, что и явилось предметом изучения в данной статье.

Цель исследования – оценить антигипертензивную эффективность и безопасность применения Алотендина в дозе 5 мг амлодипина /5 мг бисопролола в краткосрочном комплексном лечении больных с АГ в сочетании с ИБС.

#### Материал и методы

Обследовано 20 больных с АГ 2 степени, ФР 4, ХСН 2а, ФК 3 (NYHA). Средний возраст больных составил  $59 \pm 2,1$  года. Все больные имели документированную ИБС, стабильную стенокардию напряжения 2-3 ФК по Канадской классификации (у 13 пациентов – 3 ФК, а у 7 – 2 ФК). Доза нитратов пролонгированного действия составляла в среднем  $34 \pm 6,5$  мг. Дизайн исследования предусматривал определение показателей суточного профиля АД (СПАД) на аппарате суточного портативного монитора АВРМ-02 (Meditech, Венгрия). Во время мониторинга соблюдались следующие интервалы: 15 минут – день и 30 минут – ночь. Определяли следующие параметры: дневное и ночное среднее систолическое давление (САДд, САДн), дневное и ночное среднее диастолическое давление (ДАДд, ДАДн), индекс времени дневного и ночного систолического и диастолического АД (ИВСАДд, ИВСАДн, ИВДАДд, ИАДАДн), вариабельность дневного и ночного систолического и диастолического АД (ВАРСАДд, ВАРСАДн, ВАРДАДд, ВАРДАДн), суточный индекс САД и ДАД (СИСАД) до и после назначения гипотензивной терапии. В качестве гипотензивных препаратов использовали алотендин по 1 таблетке в дозировке 5 мг/ 5 мг один раз сутки, утром. Средняя длительность лечения составила 10 дней.

Таблица 1 – Диапазоны средних величин АД (мм рт.ст.), используемые в программе «Dabl»

Градации по уровню АД (мм рт.ст)	Дневные часы	Ночные часы
Низкое	<100/65	<90/50
Нормальное	100-135/65-85	91-120/51-70
Пограничное (возможно повышенное)	136-140/86-90	121-125/71-75
Мягкая АГ	141-155/91-100	126-135/76-85
Умеренная АГ	156-170/101-110	136-150/86-100
Тяжелая АГ	>170/110	>150/100

В качестве целевого уровня снижения АД принимали величину менее 135/85 мм рт.ст. днем и 120/70 мм рт.ст. ночью. Оценка степени повышения АД проводилась согласно классификации, предложенной международной организацией Dabl Educational Trust, используемой для интерпретации данных СПАД (табл.1) [9].

Нагрузка на органы-мишени считалась повышенной при уровне индекса-времени (ИВ)  $\geq 30$ . Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы EXell. Достоверность динамики показателей определяли с помощью коэффициента Стьюдента. За достоверность различий средних величин принимали  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ .

#### Результаты и обсуждение

Определение показателей суточного профиля АД (СПАД) в дневное время выявило, что средний уровень дневного САД составил  $154,8 \pm 3,2 / 93,3 \pm 2,5$  мм рт.ст., соответствуя 1 степени АГ. В ночное время показатели СПАД соответствовали 2 степени АГ, составив  $147,8 \pm 1,7 / 82,8 \pm 2,6$  мм рт.ст. Максимальное АД, зарегистрированное за сутки, составило  $187,1 \pm 3,9 / 111,1 \pm 3,1$  мм рт.ст., минимальное  $-126,5 \pm 2,3 / 69 \pm 2,1$  мм рт.ст. (табл. 2).

Величина нагрузки на органы-мишени САД и ДАД в дневное время были повышены в 3,0 раза и в 2,3 раза соответственно, составив  $91,3 \pm 2,4\%$  и  $80,4 \pm 3,4\%$ . В ночное время величина нагрузки САД и ДАД была выше нормы в 3,2 раза и 2,8 раза соответственно, составив  $97,6 \pm 1,3\%$  и  $85,2 \pm 2,1\%$ .

Среднее пульсовое АД составило  $67 \pm 2,7$  мм рт.ст., при норме 53 мм рт.ст. Известно, что увеличение нагрузки на органы-мишени и пульсового АД является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [10].

Вариабельность дневного САД была несколько повышена в дневное время, составив  $15,5 \pm 1,0$  мм рт.ст., остальные показатели вариабельности были в пределах нормы.

При оценке степени снижения ночного АД выявлено недостаточное снижение САД (nondipper) в группе.

После 10 дней комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение показателей СПАД с достижением целевых уровней АД.

Среднее суточное АД достоверно снизилось на 16%, составив  $130,1 \pm 1,2 / 75,8 \pm 1,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). В дневное время отмечалось достоверное снижение уровня САД на 16,7%, ДАД – на 10,5% ( $p < 0,05$ ), а в ночные часы САД на 25,5% ( $p < 0,01$ ), ДАД на 17,1% ( $p < 0,05$ ).

Показатели индексов времени также достоверно снизились в течение суток, достигнув целевых уровней. В дневное время ИВСАД составил  $24,8 \pm 4,0\%$ , ИВДАД  $19,8 \pm 4,0\%$ , в

Таблица 2. — Динамика показателей суточного профиля артериального давления у больных с АГ на фоне терапии Алотендином

Показатели	Величина показателей (M±m)			
	до лечения	после лечения, через 10 дней	достоверность	норма
Сред. суточное САД, мм рт. ст.	156±1,9	130,1±1,2	p<0,01	135
САД день, мм рт. ст.	154,8±3,2	128,8±2,3	p<0,05	100-135
САД ночь, мм рт. ст.	147,8±1,7	110,1±3,0	p<0,01	91-120
Сред. суточное ДАД, мм рт. ст.	90,1±2,3	75,8±1,9	p<0,05	77
ДАД день, мм рт. ст.	93,3±2,5	83,5±2,8	p<0,05	65-85
ДАД ночь, мм рт. ст.	82,8±2,6	68,1±1,8	p<0,05	51-70
ИВСАД сут, %	93±1,9	25,3±2,6	p<0,01	<30%
ИВДАД сут, %	77±4,7	21,3±6,5	p<0,01	<30%
ИВСАД дневной, %	91,3±2,4	24,8±4,0	p<0,01	<30%
ИВСАД ночной, %	97,6±1,3	21,6±5,8	p<0,01	<30%
ИВДАД дневной, %	80,4±3,4	19,8±4,0	p<0,01	<30%
ИВДАД ночной, %	85,2±2,1	17,6±5,8	p<0,01	<30%
СИ САД, %	4,6±1,0	11,5±2,8	нд	10-20%
СИ ДАД, %	16±0,6	17,1±1,2	нд	10-20%
ВАР САД днем, мм рт. ст.	15,5±1,0	13,1±0,4	p<0,05	<15
ВАР САД ночью, мм рт. ст.	14,6±1,0	13,1±1,0	нд	<15
ВАР ДАД днем, мм рт. ст.	13,2±2,0	12,1±0,4	нд	<14
ВАР ДАД ночью, мм рт. ст.	10,2±1,0	11,1±1,0	нд	<12
Макс. АД, мм рт. ст.	187,1±3,9/111,1±3,1	145,1±2,6/106,5±5,0	p<0,01	135
Мин. АД, мм рт. ст.	126,5±2,3/69±2,1	97,1±2,4/59,6±1,3	p<0,01	100
Пульсовое АД, мм рт. ст.	67±2,7	54,2±1,6	p<0,05	53

ночные часы ИВСАД снизился до 21,6±5,8%, ИВДАД до 17,6±5,8 (p<0,01).

Отмечалось достоверное снижение вариабельности дневного САД на 15%, составившего после лечения 13,1±0,4 мм рт.ст. (p<0,05). Кроме того, отмечалось достоверное снижение пульсового АД на 19,1%, составив 54,2 мм рт.ст.

При оценке степени снижения ночного АД отмечено, что пациенты с недостаточным снижением ночного САД (nondipper) после лечения перешли в группу (dipper) с нормальным снижением ночного АД.

Переносимость препарата во всех случаях была удовлетворительной, побочных действий не отмечалось ни в одном случае. Не было зарегистрировано случаев затрудненности дыхания, отека на нижних конечностях. Средняя ЧСС в течение периода лечения достоверно не изменилась (75,0±4,6 в 1 мин. исходно и в конце лечения 65,0±4,4 в 1 мин.). Приверженность к лечению была 100%. Кроме того, на фоне стабилизации АД на целевых уровнях средняя доза принимаемых нитратов составила 22±4,2 мг. При этом улучшился функциональный класс стенокардии напряжения: из 13 пациентов с 3 ФК у 7 больных стенокардия напряжения перешла во 2 ФК, а из 7 пациентов со 2 ФК у 2 больных она стала оцениваться как стенокардия напряжения 1 ФК.

#### Выводы

1. Применение Алотендина в лечении больных с АГ в сочетании с ИБС приводит к достоверному снижению средних уровней АД как в дневное, так и в ночное время до целевых уровней.

2. Лечение Алотендином сопровождается снижением

величины нагрузки давлением в течение суток. При этом достоверно уменьшаются вариабельность систолического дневного АД, а также величина пульсового АД, что в свою очередь снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

3. Применение Алотендина приводит к адекватному снижению уровня АД в ночное время.

4. Прием алотендина (в дозе 5 мг бисопролола/5 мг амлодипина) у больных с АГ в сочетании с ИБС улучшает функциональный класс стенокардии, уменьшает дозу принимаемых нитратов и повышает приверженность пациентов к лечению.

5. Комбинированная терапия Алотендином эффективна и безопасна в краткосрочном комплексном лечении больных с АГ в сочетании с ИБС.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Маколкин В.И. Комбинированная терапия не только повышение эффективности антигипертензивной терапии, но и удобство для пациентов // Лечащий врач – 2008. – №2. <http://www.lvrach.ru/2008/02/4830298/>
- 2 Corrao G., Nicotra F., Parodi A. et al. Cardiovascular Protection by Initial and Subsequent Combination of Antihypertensive Drugs in Daily Life Practice // Hypertension. – 2011. – Vol. 58. – P. 566-572
- 3 Wald D., Law M., Morris J. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122. – P. 290-300

4 Hansson L., Himmelman A. Calcium antagonists in anti-hypertensive combination therapy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1991. – 18 (10) – P. S76-S80

5 Кобалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертонии // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2001. – №10 (3)

6 2013 ESH/ESC 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) // *European Heart Journal.* – 2013. – N34. – P. 2159–2219

7 Gerbino & Shoheiber. Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy // *Am J Health System Pharm.* – 2007. – N64. – P. 1279–83

8 Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost // *Med Care.* – 2005. – N43. – P. 521–30

9 Пшеницин А.И., Мазур Н.А. Суточное мониторирование артериального давления. – М.: Медпрактика, 2007. – 119 с.

10 Поливов С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертонией: роль пульсового давления и жесткости крупных артерий // *Кардиология.* – 2003. – №5. [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2003/5/polyvoda.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2003/5/polyvoda.htm)

#### ТҰЖЫРЫМ

**Н.Е. АЙДАРГАЛИЕВА, А.М. МУРАТОВА,  
А.Ж. ТЕЛЕУШЕВА**

*С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.*

**ЖИА ҚАТАР АРТЕРИАЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ КЕШЕНДІ ЕМДЕУДЕГІ АЛОТЕНДИН ТИІМДІЛІГІ МЕН КӨТЕРІМДІЛІГІ**

**Өзектілігі.** Біріктірілген гипертензияға қарсы ем артериялық гипертензияны емдеудегі басым бағыт болып табылады.

**Материал және әдістері.** 4 қауіп факторы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі 2а, функционалдық класы 3 (NYHA), 2 дәрежелі артериялық гипертензиясы бар 20 науқас тексерілді. Науқастардың орташа жасы 59±2,1 жасты құрады. Барлық науқастарда құжатталған жүректің ишемиялық ауруы, тұрақты кернеу стенокардиясы, Канадалық классификация бойынша 2-3 функционалдық класс болды. Артериялық қысым тәуліктік бейінін анықтауды жүргізді. Гипотензиялық препарат ретінде тәулігіне бір рет, таңертең 5 мг/5мг дозадағы Алотендин 1 таблеткасын пайдаланды. Орташа емдеу ұзақтығы 10 күнді құрады. Артериялық қысымды төмендетудің мақсаттық деңгейі ретінде күндіз 135/85 мм с.б. кем және түнде 120/70 мм с.б. шамасы қолданылды.

**Нәтижелері және талқылауы.** Алотендинмен 10 күн емделгеннен кейін артериялық қысымның тәуліктік бейінін

төмендеуі байқалды. АҚ мақсаттық деңгейі: орташа тәуліктік АҚ 16%-ға 130,1±1,2/75,8±1,9 мм б.б. (p<0,01) дейін төмендеді. Күндізгі уақытта систолалық артериялық қысым деңгейі 16,7%-ға, диастолалық артериялық қысым – 10,5%-ға (p<0,05), түнгі уақытта систолалық артериялық қысым 25,5%-ға (p<0,01), диастолалық артериялық қысым 17,1%-ға (p<0,05) төмендеген. Күндізгі систолалық артериялық қысым вариабельділігі 15%-ға (p<0,05) төмендегені, пульстік артериялық қысымның 19,1%-ға анық төмендеуі байқалды.

**Қорытынды.** Жүректің ишемиялық ауруымен қатар артериялық гипертензиясы бар науқастарды емдеуде Алотендинді қолдану күндізгі де, түнгі де уақытта мақсаттық деңгейге дейін артериялық қысымның анық төмендеуіне алып келеді, стенокардияның функционалдық класын жақсартады, қолданылатын нитраттар дозасын төмендетеді және емделушілердің емге бейімділігін жоғарлатады.

**Негізгі сөздер:** артериялық гипертония, жүректің ишемиялық ауруы, Алотендин.

#### SUMMARY

**N.E. AYDARGALIEVA, A.M. MURATOV, A.Z. TELEUSHEVA**

*Kazakh national medical university*

*n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.*

**EFFICACY AND TOLERABILITY OF ALOTENDIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE**

**Actuality.** Combined antihypertensive therapy is a priority in the treatment of hypertension.

**Material and methods.** 20 patients with hypertension grade 2, 4 risk factors, chronic heart failure 2a, 3 functional class (NYHA) were involved in the study. The average age of the patients was 59±2.1 years. All patients had documented coronary heart disease, stable angina functional class 2-3 of Canadian classification. Produce a certain circadian blood pressure. Alotendin 1 tablet dosage 5mg/5mg once daily in the morning was used as the antihypertensive agent. The average duration of treatment was 10 days. The target levels of blood pressure were accepted level less than 135/85 mm Hg. and 120/70 mm Hg during the day and at night respectively.

**Results and discussion.** A decreasing of circadian blood pressure profile with reach target blood pressure was showed after 10 days of treatment with Alotendin using: the mean daily blood pressure decreased by 16% to 130.1±1.2 / 75.8±1.9 mm Hg (p<0.01). In the daytime a systolic blood pressure decreased by 16.7%, diastolic blood pressure – by 10.5% (p<0.05), and at night systolic blood pressure decreased by 25.5% (p<0.01), diastolic blood pressure decreased by 17.1% (p<0.05). A decreasing of daytime systolic blood pressure variability was showed by 15% (p<0.05), a significant decrease in pulse pressure by 19.1%.

**Conclusions.** The using of Alotendin in the treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease leads to a significant reduction in blood pressure both in the daytime and at night to target levels, improves functional class of angina, reduces the dose received nitrates and improves patients' compliance to treatment.

**Key words:** arterial hypertension, coronary heart disease, Alotendin.

Статья поступила в редакцию 23.02.2015 г.