

## SUMMARY

## CLINICAL RELEVANCE OF SPECT USE AT POSTINSULT DEMENTIA

L.B. Kuanova, T.T. Yavorskaya

Medical University Astana, Republican Diagnostic Center

In research included 13 patients with easy significant dementia, 21- with middle significant and 6- with heavy.

Summary point according to MMSE -16,9±0,41. For performance evaluation of antedementia therapy of alzepila preparation has researched dynamics of neurological symptoms regarding to formalized clinical scales, was carried out neuropsychological research on 1 day preparation receive on 30 and 60 days for analyze. Noted positive influence of alzepil on cognitive-mnestic functions of ill patients with postinsult dementia.

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ АЛОТЕНДИНОМ: ФОКУС НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

А.Ж. КАРАБАЕВА, Г.А. ДЖУНУСБЕКОВА, А.М. САРМАСАЕВА, Р.М. ОСПАНОВА, А.Б. ИСАХАНОВА

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

**А**ртериальная гипертензия (АГ) остается самым частым сердечно-сосудистым заболеванием, распространенность которого неуклонно растет. Будучи основным модифицируемым фактором риска заболеваний сердца, сосудов и почек и одним из принципиально важных триггеров сердечно-сосудистого и почечного континуумов, АГ расценивается сегодня как болезнь, определяющая величину сердечно-сосудистой и отчасти почечной смертности как в национальном, так и в мировом масштабах [1, 2, 3].

Международные рекомендательные документы по диагностике и лечению АГ непрерывно пересматриваются и обновляются по мере появления новых данных. Известные на сегодняшний момент результаты многочисленных крупных рандомизированных и обсервационных исследований не оставляют сомнений в необходимости медикаментозного лечения АГ. Антигипертензивная терапия приводит к снижению риска фатальных и нефатальных инсультов на 30–40%, острого коронарного синдрома – примерно на 20%, существенно снижается риск развития сердечной недостаточности. Применение препаратов для снижения АД ассоциировано с уменьшением частоты поражения органов-мишеней [4].

Краеугольным камнем лечения АГ остается снижение повышенного АД до целевых значений и длительное удержание его на этом уровне. Правомерность данного подхода не вызывает ни малейших сомнений и подтверждается как результатами проспективных клинических испытаний, так и увеличением продолжительности жизни взрослого населения США и Западной Европы по мере улучшения популяционного контроля АГ.

Международные и национальные рекомендации едины во мнении относительно целевых значений АД, которых необходимо достигать при терапии АГ. Для большинства больных это менее 140 и 90 мм рт. ст., а для больных сахарным диабетом (СД) и/или нарушениями функции почек целевой уровень АД ниже – менее 130 и 80 мм рт. ст. В последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ круг лиц, у которых необходимо добиваться снижения АД ниже 130 и 80 мм рт. ст., существенно расширился. В эту группу вошли наряду с больными СД и/или поражениями почек также и пациенты с высоким и очень высоким уровнями сердечно-сосудистого риска, а также перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) или мозговой инсульт (МИ) [5, 6]. В рекомендациях выделены показания

по выбору лекарственных препаратов для терапии АГ, сопутствующих клинических состояний. Особое внимание уделяется тактике комбинированной терапии. Отсутствие эффекта от монотерапии в течение 6–12 недель служит основанием для назначения второго, а при необходимости и третьего препарата. Комбинированная терапия в низких дозах может назначаться также на первом этапе медикаментозного лечения.

В рекомендациях экспертов ВОЗ-МОАГ (1999 г.) и ВНОК (2001 г.) по диагностике и лечению пациентов с повышенным уровнем АД одним из основных направлений в лечении АГ является применение комбинации АГП. Средние дозы лекарств часто неэффективны, и тогда перед врачом встает вопрос – продолжать увеличение дозы препарата до максимальной или к небольшой дозе первого препарата добавить второй. В последнее время в подавляющем большинстве случаев предпочтение отдается назначению комбинации АГП [4, 5].

Комбинации антигипертензивных препаратов могут быть произвольными и фиксированными. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов всегда рациональны, поскольку в них включают препараты с разным механизмом действия, оказывающие аддитивное (синергическое) антигипертензивное действие, дозы которых определены на основании специальных рандомизированных исследований [7, 8, 9].

К преимуществам низкодозовых комбинированных антигипертензивных препаратов можно отнести следующие: простота и удобство приема для пациента;

- облегчение титрования доз;
- простота прописывания препарата;
- повышение приверженности пациентов;
- уменьшение частоты нежелательных явлений за счет снижения доз компонентов;
- снижение риска использования нерациональных комбинаций;
- уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме;
- уменьшение цены.

Одним из таких препаратов, отвечающим всем требованиям, предъявляемым к фиксированным АГП, является препарат Алотендин (Egis, Венгрия), в состав которого входят блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин (в виде 6,95 мг амлодипина бесилата) и селективный – β-адреноблокатор бисопролол (в виде 5 мг бисопролола

фумарата). Антигипертензивный эффект обусловлен тем, что амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в миокардиальные и гладкомышечные сосудистые клетки (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция), т. е. за счет прямого релаксирующего эффекта на гладкую мускулатуру сосудов, что приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления, а бисопролол обуславливает снижение минутного объема сердца, симпатической стимуляции периферических сосудов и угнетение высвобождения ренина почками.

Антигипертензивный эффект антагонистов кальция не вызывает сомнения. Однако периферическая вазодилатация может вызывать достаточно выраженную активацию симпатической нервной системы (что само по себе является прессорным фактором) и рефлекторную тахикардию, плохо переносимую больными. В этой ситуации добавление  $\beta$ -адреноблокатора оказывает не только дополнительный антигипертензивный эффект (что может позволить снизить дозу антагониста кальция), но также и действует «корректирующе», уменьшая или ликвидируя тахикардию.

В настоящее время исследования по антигипертензивной эффективности и безопасности применения препаратов с фиксированной комбинацией блокаторов кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов у больных АГ I-III степени среднего и высокого риска продолжаются, что и послужило стимулом к выполнению данной работы.

**Материал и методы**

Обследовано 30 больных – 11 мужчин и 19 женщин с АГ I-III степени среднего и высокого риска (классификация ВОЗ/МОАГ, 1999 г.) и давностью заболевания от 1 до 20 лет, возраст пациентов колебался от 30 до 67 лет. Клиническая и демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Показатель	n=30
Мужчины (n,%)	11 (36,7%)
Средний возраст (годы)	51,4±11,07
Средняя длительность АГ (годы)	10,6±7,05
Степень АГ (n,%)	
I	12(40%)
II	14 (46,7%)
III	4 (13,3%)
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> (n,%)	23 (76,7%)
Абдоминальное ожирение (n,%)	16 (53,3%)
Дислипидемия (n,%)	17 (56,7%)
Курение (n,%)	7 (23,3%)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (n,%)	26 (86,7%)

Из исследования исключались пациенты с симптоматической АГ, сахарным диабетом 1 типа или инсулинозависимой формой сахарного диабета 2 типа; нестабильной стенокардией напряжения, гемодинамически значимыми нарушениями ритма и проводимости сердца; нарушением функции печени и почек; системными заболеваниями соединительной ткани; тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требующими назначения медикаментозной терапии; онкологическими заболеваниями в анамнезе; противопоказаниями для назначения блокаторов кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов.

При первом визите (скрининг) у больных собирали полный анамнез, проводили общее клиническое обследование, измерение АД методом Короткова (офисное). Пациенты, принимавшие ранее (постоянно или периодически) антигипертензивные препараты, перед включением в исследование проходили «отмывочный период» в течение 2 недель, затем назначали Алотендин в суточной дозе 5/5 мг. Через 4 и 8 недель оценивали эффективность проводимой антигипертензивной терапии.

Исходно (после «отмывочного периода») и через 8 недель терапии всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), выполняли биохимический анализ крови. Измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова (офисное) проводили по стандартной методике на обеих руках трехкратно с интервалом 5 мин в положении сидя после 15 мин отдыха.

СМАД осуществляли портативным аппаратом «BPLab» (Россия) в амбулаторных условиях: пациенты соблюдали привычный для них образ жизни с исключением чрезмерных физических нагрузок, способных отрицательно влиять на результаты мониторирования. Качество ночного сна анализировали по степени снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС): сон считался полноценным в случае снижения ЧСС ночью на 8-10% по отношению к среднему уровню [10]. По рекомендации рабочей группы по лабораторному мониторингу в рамках Национальной программы США «High Blood Pressure Education Program» показатели СМАД регистрировали в дневное время (с периодом бодрствования с 7 до 23 ч) каждые 15 мин, в ночное время (с периодом сна с 23 до 7 ч) каждые 30 мин [11]. Учитывались данные, включающие в себя не менее 80% эффективных измерений. СМАД проводилось пациентам до лечения и через 8 недель терапии. За ориентировочно нормальные значения АД днем принимался уровень <135/85 мм рт.ст., ночью – 120/70 мм рт.ст. со степенью снижения АД в ночные часы 10-20% [12]. АД считалось определенно повышенным, если его среднесуточные значения превышали 138/85 мм рт.ст. в дневное время – выше 140/90 мм рт.ст., в ночное время – выше 125/75 мм рт.ст. [11, 12].

Оценку кардиопротективной эффективности проводили по данным эхокардиографического исследования на аппарате «Vivid 3» фирмы General Electric (США) по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE).

Уровень комплаентности к лечению определяли путем подсчета количества выданных и возвращенных препаратов. При приеме 100-80% назначенного лечения приверженность классифицируется как оптимальная, 80-60% – удовлетворительная, 60-40% – частичная, 40% и менее – плохая.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили методом трех сигм. При проверке гипотезы о равенстве средних в двух зависимых выборках использовали параметрический парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Уилкоксона. Дискретные величины сравнивали по критерию Pearson. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Все 30 пациентов, включенных в исследование, завершили лечение. В течение периода наблюдения по данным СМАД отмечалось эффективное снижение АД на фоне терапии Алотендином (табл. 2).

За период терапии больных АГ Алотендином достигнуто значимое снижение среднесуточных значений

Таблица 2  
Динамика антигипертензивного эффекта Алотендина по данным СМАД

Показатель	Больные АГ (n=30)	
	исходно	после лечения
САДсут (мм рт.ст.)	170,9±5,18	137,3±1,81*
ДАДсут (мм рт.ст.)	100,7±2,41	84,3±2,15*
ИБ САДсут (%)	70,1±6,01	40,03±5,21*
ИБ ДАДсут (%)	61,7±5,78	32,7±5,39*
ВАР САД	16,0±0,46	12,7±0,53*
ВАР ДАД	11,96±0,32	9,1±0,30*
СНС САД (%)	6,6±1,35	9,7±0,97
СНС ДАД (%)	9,1±0,91	11,9±1,6
ВУП САД	42,4±2,61	27,8±2,77*
ВУП ДАД	4,78±2,21	22,12±2,32*
«Dipper» (n,%)	8 (26,8%)	19 (63,4%)*
«Non-dipper» (n,%)	16 (53,3%)	8 (26,6%)
«Night-peaker» (n,%)	5 (16,6%)	3 (10%)
Over-dipper» (n,%)	1 (3,33%)	0

Примечание: \* – различия значимы (p<0,05) в сравнении с исходными параметрами

Таблица 3  
Динамика показателей ЭхоКГ на фоне лечения Алотендином

Показатель	Больные АГ (n=30)	
	исходно	после лечения
ТМЖПд (см)	1,15±0,10	0,9±0,13*
ТЗСЛЖд (см)	1,21±0,02	1,0±0,41
КДР (см)	5,10±0,1	4,8±0,07
КСР (см)	3,11±0,11	3,06±0,06
КДО (мл)	126,1±5,41	113,7±4,46
КСО (мл)	41,1±1,79	37,7±2,02
УО (мл)	85,04±4,24	78,0±3,63
МО (л/мин)	5,8±0,28	5,6±0,29
ФВ (%)	66,6±1,20	66,8±1,96
ΔS (%)	38,4±1,25	38,8±1,01
ММЛЖ (г)	253,1±10,5	230,4±12,21*
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	141,4±5,46	126,5±4,5*
ОТС	0,41±0,012	0,36±0,020*
ОПСС (дин·с·см <sup>-5</sup> )	1706,6±140,1	1502,1±53,02*
Е (см/с)	78,7±3,56	76,5±3,88
А (см/с)	74,05±2,71	73,14±3,3
Е/А	1,0±0,04	1,4±0,14*
НГ(n,%)	6 (20%)	14 (46,7%)*
КР (n,%)	4 (13,33%)	8 (26,5%)
ЭГ (n,%)	13 (43,33%)	5 (16,64%)*
КГ (n,%)	7 (23,33%)	3 (10%)*

Примечание: \* – различия значимы (p<0,05) в сравнении с исходными параметрами

САД и ДАД, а также индекса времени, вариабельности и величины утреннего подъема САД и ДАД. При отсутствии достоверной динамики суточного индекса САД и ДАД, индивидуальный анализ циркадного профиля САД у пациентов обеих групп показал значимое сопоставимое увеличение числа лиц с нормальной выраженностью двухфазного ритма АД.

Антигипертензивная эффективность Алотендина сопровождалась положительным влиянием на процессы

ремоделирования миокарда, что свидетельствует о кардиопротективном эффекте (табл. 3).

Через 8 недель терапии препараты достоверно (p<0,05) уменьшили ТМЖПд, ИММЛЖ, ОПСС, и отмечена тенденция к снижению КДР и КДО. Необходимо отметить значительное снижение ИММЛЖ на фоне приема Алотендина. Кроме того, лечение как Алотендином, так и в комбинации с диуретиком достоверно уменьшило число больных с эксцентрической и концентрической гипертрофией и увеличило численность пациентов, имеющих нормальную геометрию ЛЖ.

Следовательно, анализ клинической эффективности и безопасности лечения больных АГ препаратом Алотендин показал достоверно хорошие кардиопротективные свойства.

Анализируя результаты проведенного исследования, можно заключить, что комбинированный антигипертензивный препарат Алотендин обеспечивает стабильный и длительный контроль АД. Применение данной фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола значительно улучшило показатели АД в течение суток и снизило показатели нагрузки давлением. На фоне терапии увеличилось число пациентов с нормальной выраженностью двухфазного ритма АД. Коэффициент Т/Р составил 82,1% для САД и 78,2% для ДАД, что свидетельствует о равномерности и длительности антигипертензивного эффекта исследуемых препаратов.

Применение Алотендина продемонстрировало положительное влияние на ремоделирование сердца, в результате чего увеличилось число пациентов, имеющих нормальную геометрию ЛЖ (20% и 46,7%, соответственно), что доказывает наличие кардиопротективных свойств у данного препарата.

Немаловажно, что наряду с высокой антигипертензивной эффективностью и выраженным кардиопротективным эффектом Алотендин наглядно показал хорошую переносимость и метаболическую нейтральность, что позволяет рекомендовать данный препарат для лечения пациентов с АГ I-III степени, в том числе и для пациентов высокого риска.

#### Выводы

- Монотерапия Алотендином больных АГ I-III степени среднего и высокого риска показала стабильный и равномерный антигипертензивный эффект в течение 24 ч.

- Применение комбинированной терапии фиксированными дозами бисопролола и амлодипина позволяет добиться достоверно большего снижения АД ночью, что ведет к уменьшению нагрузки давлением в ночные часы и увеличению СНС АД, позволяя нормализовать АД у большинства больных.

- Комбинация бисопролола и амлодипина оказывает отчетливый кардиопротективный эффект.

- Терапия фиксированной комбинацией амлодипин 5 мг и бисопролол 5 мг сопровождалась хорошей переносимостью, низкой частотой развития побочных эффектов и нежелательных явлений.

- Лечение Алотендином в суточной дозе 5/5 мг обеспечивает хорошую комплаентность.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003;42:1206–52;
2. Шальнова С.А., Балланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал, 2006. № 4. –

С. 45–50; **3.** Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360(9343):1347–60. Распространенность АГ в экономически развитых странах достигает 25% [1]. 1. Kaplan N, Schachter M. New frontiers in hypertension. *Lippincott Williams and Wilking* 2002; **4.** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J* 2007 (28), 1462–1536; **5.** Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение 2 к журналу “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, 2008; 7(6); **6.** Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение // *Русский врач.* – 1999. – С. 237; **7.** Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии // *Русский врач.* – 1998. – С. 99; **8.** Pearce K.A., Furberg CD., Psaty B.M., Kirk J. Cost-minimization and number needed to treat in uncomplicated hypertension // *Amer. J. Hypertension.* 1998; 11. P. 618-629; **9.** Ohkubo T., Imai Y, Tsuji I. et al. Reference value for 24-blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: Ohasama study // *Hypertension.* – 1998. – Vol.32. – P. 255-259; **10.** Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Арэбидзе ГГ и Атькова О.Ю. // *М.* – 1997. – С. 46; **11.** Guidelines of the management of mild hypertension: Memorandum from the World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17:151-83; **12.** Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Моисеев В.С. Зна-

чение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска // *Кардиология,* – 2007. – Т. 47. – №12. – С. 74-80.

**ТҰЖЫРЫМ**

**АРТЕРИАЛЫҚ ГИПЕРТОНИЯНЫ АЛОТЕНТИНМЕН ЕМДЕУДІҢ КЕШЕНДІ ТЕРАПИЯСЫ: ТИІМДІЛІГІ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІНЕ НАЗАР АУДАРТУ**

**А.Ж. Қарабаева, Г.А. Жүнісбекова, А.М. Сармасеева, Р.М. Оспанова, А.Б. Исаханова**

*ҚР ДСМ Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ*

Зерттеуде артериялық қысымы мен ерекшеленген кардиопротективті әрекетін түсіру жағынан орташа және жоғары қаупі бар АГ науқастарын емдеуде Алотендинді қолданудың жоғары тиімділігі дәлелденген.

**SUMMARY**

**COMBINED THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH ALOTENDIN: FOCUS AT EFFECTIVENESS AND SAFETY**

**A.Z. Karabayeva, G.A. Dzhunusbekova, A.M. Sarmasayeva, R.M. Ospanova, A.B. Isahanova**

*Scientific research institute of cardiology and internal diseases of the Ministry of Public Health of the Republic of Kazakhstan*

The research proved high effectiveness of Alotendin application for the treatment of patients with AH of medium and high risk in respect of decrease of arterial pressure and expressed cardioprotective effect.

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

**Б.О. ЖЫЛКИБАЕВА**

*Городская поликлиника №4, г. Павлодар*

**А**ртериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важным фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь небольшая часть пациентов АГ лечится эффективно. В настоящее время все большее распространение получает лечение больных АГ с помощью комбинированных препаратов, содержащих несколько препаратов с взаимодополняющими механизмами действия. В результате чего повышается антигипертензивный эффект, уменьшается риск возникновения побочного действия и повышается экономичность лечения. Неоспоримыми преимуществами комбинированной терапии являются:

- Значительное усиление антигипертензивного эффекта. Это происходит потому, что при назначении рациональных комбинаций происходит не просто механическое сложение эффективности двух лекарственных средств, а потенцирование их действия.

Во-первых, разные препараты воздействуют на различные механизмы повышения АД, тем самым дополняя действие друг друга. Во-вторых, происходит торможение контррегуляторных механизмов, которые запускаются практически всегда на начальных этапах назначения антигипертензивных препаратов и приводят к уменьшению их эффективности.

- Уменьшение частоты побочных эффектов. Это связано с тем, что при комбинированной терапии приме-

няют более низкие дозы препаратов, входящих в состав комбинации, а чем ниже дозы, тем меньше побочных эффектов.

- Увеличение количества пациентов, которые «ответят» на лечение, т.е. у которых назначение препарата приведет к желаемому снижению АД. Существующие на сегодняшний день клинические, лабораторные и инструментальные методы не позволяют, к сожалению, определить, какой (или какие) именно механизм (-ы) обеспечивает (-ют) высокое АД у данного конкретного пациента. На практике это оборачивается длительным по времени подбором антигипертензивного средства, и редко первый выбранный препарат идеально подходит больному. Назначение комбинированной терапии в 2 раза повышает вероятность ответа на лечение.

- Наиболее эффективная защита органов-мишеней АГ и, следовательно, более эффективное снижение риска осложнений.

Однако следует помнить, что преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного действия и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь рациональным комбинациям. К ним относят сочетания диуретика с ИАПФ или АРА, диуретика с антагонистом кальция (АК), АК с ИАПФ или АРА.

Таким образом, рациональная комбинированная антигипертензивная терапия позволяет достичь хорошего антигипертензивного эффекта у максимального количества пациентов, который сочетается с отличными пере-