

ВПЛИВ КАРВЕДИЛОЛУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Загородний М.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Київ, Україна
Харківський національний медичний університет

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, карведилол, тіотриазолін, кардіогемодинаміка.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) згідно результатів популяційних досліджень є найбільш поширеним неінфекційним захворюванням на планеті. Підвищення артеріального тиску призводить до виникнення фатальних та нефатальних серцево-судинних ускладнень таких як гіпертензивні кризи, інфаркт міокарду, порушення мозкового кровообігу, серцевої та ниркової недостатності, ураження судин тощо [3]. В Україні реалізується Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні [7].

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії 2007 та доповнень у 2009 роках усі 5 класів препаратів (діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)) доцільно застосовувати як моно- так і комбінованій терапії АГ [1, 15, 16].

Карведилол – неселективний β (блокує β_1 , β_2)- і селективний α_1 -адреноблокатор. Препарат належить до третього покоління β -адреноблокаторів і застосовується для лікування АГ [10].

Тіотриазолін – вітчизняний метаболітотропний препарат, який має виражену антиоксидантну, кардіотропну та гепатотропну активність [9].

В літературі відсутні дані про ефективність сумісного застосування карведилолу з тіотриазоліном на показники системної кардіогемодинаміки у хворих з АГ.

Мета дослідження – вивчити клінічну ефективність та безпечність застосування карведилолу при сумісному застосуванні даного антигіпертензивного препарату з тіотриазоліном у хворих на АГ, а також дослідити вплив досліджуваних медикаментів на показники системної кардіогемодинаміки гемодинаміки.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводили на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця та кафедри внутрішньої медицини № 3, Харківського національного медичного університету.

Обстежено 197 хворих з АГ II стадії. У відповідності до мети дослідження хворих розподіляли на три групи. У першу групу включено 109 хворих, які отримували препарати базової антигіпертензивної терапії. Застосовували α - та β -блокатор карведилол (Корвазан) у дозі 25-50 мг на

добу та індапамід (Індопрес). Крім цього хворим цієї групи призначали метаболітотропний препарат тіотриазолін в дозі 10 мг 3 рази в день протягом першого, третього та шостого місяців. Другу групу склали 42 хворих, які отримували базовий препарат карведилол (Корвазан) та при необхідності до лікування додавали діуретик індопамід (Індопрес). Дозу карведилолу підбирали індивідуально в залежності від вихідних показників АГ. У третій (контрольній) групі було 40 хворих, які отримували стандартну антигіпертензивну терапію.

За віком, статтю, тривалістю захворювання всі три групи хворих були приблизно однаковими. При поступленні хворого в стаціонар, перед випискою із стаціонару, а в подальшому через шість місяців, хворим проводили клінічне обстеження та добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ).

Визначали наступні показники кардіогемодинаміки: середньодобовий, середньоденний, середьнонічний систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск, індекс часу (ІЧ) – відсоток вимірювань АТ, що перевищував верхню межу норми, для САТ і ДАТ протягом всієї доби, дня та ночі та добовий індекс (ДІ).

Діагноз АГ встановлювали у відповідності до вимог ВООЗ (1996) і рекомендацій Української асоціації кардіологів (2004–2008 рр.). Критерієм включення в обстеження і лікування були хворі на АГ II стадії. Критерієм виключення із дослідження були хворі із симптоматичною артеріальною гіпертензією, порушенням ритму серця, хронічною серцевою недостатністю, стабільною та нестабільною стенокардією, бронхо-легеневим синдромом, аортальним стенозом, фракцією викиду <45%, проявами різних алергічних реакцій в анамнезі.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики (для кількісних даних – n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум), інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів), однофакторного дисперсійного аналізу з наступним застосуванням критерію множинних порівнянь Тьюки. Для порівняння значень до лікування і після лікування було застосовано парний критерій Стьюдента або критерій знакових рангів Уїлкоксона в залежності від нормальності

розподілу різниць (після лікування – до лікування). У випадках, коли розподіл залишків дисперсійного аналізу (ДА) не узгоджувався з нормальним, згідно з [13, 14] дані перетворювали на ранги і виконували ДА рангів вихідних даних.

Перевірку нормальності розподілу даних здійснювали за допомогою критерію Шапіро – Уїлка при рівні значущості 0,01.

При застосуванні усіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро – Уїлка, рівень значущості було взято рівним 0,05.

Для аналізу вихідної однорідності груп було застосовано однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим застосуванням критерію множинних порівнянь Тьюки. Перевірку нормальності розподілу залишків ДА (основної передумови ДА) було виконано за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Ті показники, залишки ДА яких не були розподілені нормально, були перетворені у ранги і для них було виконано ДА на рангах з подальшим застосуванням критерію Тьюки.

Аналіз ефективності в кожній групі було виконано за допомогою порівняння значень показників АТ після лікування зі значенням до лікування за допомогою парного критерію Стьюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в залежності від нормальності розподілу різниць (після лікування – до лікування) [2, 8].

Для розрахунків використовували програми MS Excel та SPSS 13.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати попередніх проведених досліджень на щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) показали, що у міокарді тварин мають місце порушення електронно-мікроскопічної структури міокарда, зокрема мітохондрій, саркоплазматичного ретикулуму та ін. Також характерною особливістю порушень є набряк, що поширюється на всі структурні компоненти: кардіоміоцити, ендотеліальні клітини, мікросудини, інтерстиційний простір. Карведилол знижував АТ у щурів зі САГ та проявляв нормалізуючий вплив на морфологічну структуру міокарда [5].

Тіотриазолін проявляє також позитивний вплив на досліджувані показники ультраструктури міокарда щурів зі САГ. При сумісному застосуванні цих медикаментів відмічали значно більш виражений нормалізуючий вплив на ультраструктуру міокарда щурів з даною патологією [6].

Із даних таблиці 1 видно, що у досліджуваних хворих на ГХ II стадії мають місце зміни АТ протягом всієї доби. Величини підвищення артеріального тиску до початку лікування в усіх групах суттєво не відрізнялись.

На підставі результатів статистичного аналізу можна констатувати, що терапія є ефективною в кожній групі, тому що зниження показників АТ, що аналізуються, в процесі лікування є статистично істотним в порівнянні з вихідними значеннями в усіх трьох групах.

Як видно із даних таблиці 1 є статистично істотною відмінністю по САТ середньодобовому між групою 1 та групою 2 на користь групи 1 та між групою 1 та групою 3. Між групою 2 і групою 3 статистично істотних відмінностей за цим параметром не виявлено.

Таблиця 1.

Показники добового профілю АТ у хворих на АГ до та після курсу лікування

	Група 1			Група 2			Група 3					
	до		після	до		після	до		після			
	Середнє арифм.	Станд. відхил.	Середнє арифм.	Станд. відхил.	Середнє арифм.	Станд. відхил.	Середнє арифм.	Станд. відхил.	Середнє арифм.	Станд. відхил.		
САТ середньодобовий	144.17	12.68	124.16	10.96	142.64	9.07	126.15	8.02	144.53	5.66	130.07	5.20
САТ день	152.20	13.27	130.09	11.43	151.38	11.14	133.01	9.80	152.73	8.32	137.25	7.39
САТ ніч	135.37	13.84	119.86	12.26	134.02	11.82	120.54	10.72	137.68	7.85	125.81	6.83
ДАТ середньодобовий	87.81	7.84	75.22	6.72	85.60	6.49	74.27	5.56	85.75	4.80	74.51	4.03
ДАТ день	93.36	7.99	78.71	6.79	91.19	7.60	77.06	6.51	90.98	5.54	78.99	4.85
ДАТ ніч	82.75	9.55	73.19	8.50	79.62	8.63	71.31	7.80	80.23	6.45	72.96	6.06
ІЧ САТ середньодобовий	56.03	24.43	29.45	12.81	53.19	14.69	29.67	8.00	59.32	12.28	34.35	7.26
ІЧ САТ день	62.45	21.19	30.49	10.37	58.04	15.66	31.45	8.61	60.25	14.65	32.95	7.90
ІЧ САТ ніч	60.34	25.71	29.83	12.68	54.66	19.06	30.08	10.42	57.51	13.65	32.38	7.64
ІЧ ДАТ середньодобовий	46.55	16.83	25.50	9.19	41.18	12.76	24.00	7.28	40.33	9.77	23.39	5.63
ІЧ ДАТ день	57.08	16.38	30.39	8.70	53.08	15.72	30.31	8.97	52.20	11.32	30.81	6.62
ІЧ ДАТ ніч	46.39	17.85	25.77	9.87	39.69	13.92	22.86	8.14	40.63	12.77	23.68	7.64
ДІ САТ	10.93	6.97	7.72	7.26	11.10	9.29	9.00	9.53	9.54	7.90	7.94	8.21
ДІ ДАТ	11.27	8.14	6.90	8.67	12.35	10.03	7.10	10.70	11.56	8.55	7.37	8.98

Відмічається також статистично істотні відмінності за показником ДАТ середньодобовий між групою 1 та групою 2 на користь групи 1 та між групою 1 та групою 3. Між групою 2 і групою 3 статистично істотних відмінностей за цим параметром не виявлено.

Одночасно з цим мають місце статистично істотні відмінності по ДІ САТ між усіма групами.

Механізм більш вираженої нормалізуючої дії тіотріазоліну у хворих з АГ може бути зумовлений регулюючим впливом на цього препарату на енергетичний та пластичний обмін речовин в серцевому м'язі та судинній стінці. [12]. Нормалізуюча дія тіотріазоліну може бути зумовлена також антиоксидантною активністю даного медикаменту [9].

Подібну дію метаболічної терапії (триметазидин) встановлено іншими дослідниками. Так застосування триметазидину супроводжується поліпшенням діастолічної та систолічної функції серцевого м'язу, а також показників ДМАТ [4, 11].

Висновки:

1. Карведилол знижує артеріальний тиск у хворих з артеріальною гіпертензією з нормалізацією основних показників добового моніторингу системної гемодинаміки.
2. Сумісне застосування карведилолу з тіотріазоліном проявляє більш виражений вплив на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією.

Рецензент: д.мед.н., професор Ніженковська І.В.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5-16.
2. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Український медичний часопис. – 2005. – № 2. – С. 113-119.
3. Горбась І. М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 16-21.
4. Єна Л. М., Грушовська В. М. Гіпертонічна хвороба та діастолічна дисфункція в старечому віці: вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 90-96.
5. Загородний М.І., Куфтирева Т.П., Стеченко Л.О., Свінціцький А.С. Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Український кардіологічний журнал. – 2008 – № 6. С.79-83.
6. Загородний М.І., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П., Свінціцький А.С. Зміни ультраструктури міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом тіотріазоліну // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. – № 1. – 2009. – С. 25-28.
7. Коваленко В. М., Сіренко Ю. М., Дорогой А. П. Реалізація Програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 6-12
8. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.
9. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин. Фармакологические аспекты и клиническое применение. – Львов, Запорожье: НАУТИЛУС, 2005 – 156 с.
10. Сіренко Ю. Н., Радченко А. Д., Полищук С. А., Сидоренко П. И. Антигіпертензивная эффективность карведилола (кардиолола) // Мистецтво лікування. – 2004. – № 7(13) – С. 84-87.
11. Хомазюк И. Н., Златогорская Ж. М., Хомазюк В. А. Результаты длительного применения триметазидина у больных с гипертонической болезнью и гипертоническим сердцем // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 2. – С. 32-35.
12. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. Кардиопротекторы. – К.: 2005. – 204 с.
13. Conover W. J., Iman R. L. Analysis of covariance using the rank transformation // Biometrics. – 1982. –Vol. 38. – P. 715-724.
14. Conover, W. J., Iman, R. L. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics // American Statistician. – 1981. – Vol. 35. –P. 124-129.
15. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 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(12). – P. 1462-1536.
16. Mancia G., Grassi G. What changes we may expect in 2010 hypertension diagnosis and management: Insights from European update document // Curr Vasc Pharmacol. – 2010. – Vol. 8(6). – P. 788-791.

**ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА И ТИОТРИАЗОЛИНА
НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМОЙ
КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Загородный М.И.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца*

Резюме. Обследованы пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией (гипертонической болезнью) II стадии, которые были поделены на три группы. Первую группу составили больные, которым назначали α и β -блокатор карведилол совместно с метаболическим препаратом тиотриазолином, вторую группу – карведилол, третью группу – другие антигипертензивные препараты. Лечение и наблюдение за больными проводили на протяжении шести месяцев. Установлено, что совместное применение карведилола с тиотриазолином проявляет более выраженное влияние на показатели суточного мониторирования артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, карведилол, тиотриазолин, кардиогемодинамика.

**USE OF CARVEDILOL IN COMPLEX TREATMENT
WITH TIOTRIAZOLIN ON THE SYSTEMIC
CARDIOHEMODYNAMICS OF PATIENTS WITH
ARTERIAL HYPERTENSION**

Zagorodnyy M.I.

National O. O. Bogomolets Medical University

Summary. There were examined patients with arterial hypertension (hypertension disease) II stage, which were divided into three groups. The first group received treatment of α and β -adrenoblocker Carvedilol with a metabolic medication Thiotriazolin, the second group – Carvedilol and the third – other antihypertensive medications. The patients were observed during a six months. It is found out that combination use of Carvedilol with Thiotriazolin shows more prominent influence on the indexes of date monitoring of arterial pressure.

Key words: arterial hypertension, Carvedilol, Thiotriazolin, cardiohaemodynamics.