

ВПЛИВ МЕТАБОЛІТНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЧАСТОТУ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ТА СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНІ ПОРУШЕННЯ РИТМУ В ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ПОЄДНАНОЮ З ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ

Сікорська Т.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічна терапія, суправентрикулярні екстрасистоли, ЧСС

Найбільш поширеними в нашій державі вважаються захворювання системи кровообігу. За даними офіційної статистики, в Україні на теперішній час зафіксовано понад більше 11 млн. осіб з артеріальною гіпертензією (АГ), що становить біля 30 % дорослого населення [7,8,10]. В Україні існує Державна програма з профілактики і лікування артеріальної гіпертензії, затверджена Президентом України, що підкреслює важливість цієї проблеми [8,10]. При артеріальній гіпертензії, особливо при її прогресуванні та неадекватному контролі артеріального тиску, виникає ураження органів-мішеней. Ураження серця при АГ визначається, як гіпертензивне серце (ГС) [8-11]. ГС – це комплекс анатомічних, біохімічних і фізіологічних змін, які виникають в міокарді внаслідок прогресування артеріальної гіпертензії [4,8-11]. ГС характеризується гіпертрофією міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та його ремоделюванням, що у подальшому призводить до розвитку різноманітних порушень серцевого ритму [9,11]. Структурні, морфологічні зміни, які виникають в гіпертрофованому міокарді, супроводжуються біохімічними порушеннями. Міокардіоцити втрачають здатність до синтезу ферментів та білків, які беруть участь в процесах скорочення та розслаблення м'язових волокон міокарда. Характерно також накопичення в міокарді іонів кальцію та зменшення кількості в-адренорецепторів. Таким чином, адаптивна гіпертрофія міокарда ЛШ поступово змінюється на патологічну (дезадаптивну), яка значно впливає на функціональний стан міокарда. Наявність підвищеного артеріального тиску (АТ), ГМЛШ супроводжується рядом несприятливих електрофізіологічних зрушень у міокарді лівого шлуночка [1,4,6,9]. Актуальним напрямком медицини й фармації є створення й впровадження в медичну практику метаболічних препаратів, які усувають порушення клітинного метаболізму та іонного гомеостазу, попереджаючи розвиток необоротних наслідків у міокарді внаслідок його ремоделювання [3]. Серед препаратів метаболічної терапії сьогодні все більшу увагу клініцистів привертає тіотриазолін – інноваційний вітчизняний кардіопротекторний препарат, фармакологічні властивості якого включають протиішемічну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію [2,5].

Мета: дослідити вплив метаболічного препарату тіотриазоліну при спільному застосуванні з карведилолом на функціональний стан серцево-судинної системи, зокрема, на частоту серцевих скорочень, циркадний індекс та суправентрикулярні порушення ритму в хворих з артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи: у дослідження були включені хворі з есенціальною артеріальною гіпертензією (гіпертонічною хворобою) поєднаною із хронічною ішемією мозку. Використовували такі методи дослідження: клінічні, статистичні, інструментальні. Холтерівське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) проводили за допомогою ЕКГ-пристрою для добового моніторування ЕКГ DiaCard (АОЗТ “Солвейг”, Україна, м. Київ). При холтерівському моніторуванні використовували модифіковані грудні відведення CS-1, CM-5, CM-4 [1]. В залежності від методу лікування пацієнтів було розподілено на 2 основні групи. Перша група – карведилол + тіотриазолін (К+Т) – 60 пацієнтів, друга група – карведилол (К) – 60 пацієнтів та контрольна група – 30 чоловік. В лікуванні пацієнтів використовували антигіпертензивний препарат карведилол та метаболічний препарат тіотриазолін. Спостереження за основними групами (К+Т, К) проводили на початку лікування та через 6 місяців. Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики та параметричних і непараметричних критеріїв оцінки статистичної вірогідності. Кількісні дані описували за допомогою медіани, 25-й, 75-й перцентилі (Me [LQ; HQ]). При нормальному розподілі даних та при умові рівності дисперсій для порівняння значень до лікування і після лікування, було застосовано парний критерій Стьюдента. Для порівняння двох незалежних значень при неправильному розподілі використовували критерій Манна-Уїтні, при порівнянні трьох – критерій Краскела-Уоллеса. Для порівняння двох залежних показників використовували критерій рангових знаків Вілкоксона. При застосуванні усіх статистичних методів рівень значущості було взято рівним $p < 0,05$. Для розрахунків використовували програми MS Excel 2007 та SPSS 17.0.

Результати та їх обговорення.

Аналіз отриманих даних показав, що в усіх досліджуваних хворих спостерігали позитивні зміни показників, але найбільш виражене їх покращення виявлено в групі хворих, які отримували метаболічний препарат – тіотриазолін. Показники середньодобової, середньої денної, нічної частоти серцевих скорочень, циркадний індекс в групах спостереження (К+Т, К) до лікування статистично достовірно відрізнялись від аналогічних показників контрольної групи (табл. 1). Середньодобова ЧСС в групі К+Т дорівнювала 80,0 (75,0;84,5) уд\хв, в групі К – 78,3(73,0;83,5) уд\хв, а в групі контролю – 69,0 (65,0;76,0) уд\хв. Середня денна ЧСС в контрольній групі також була нижче – 78,0 (69,5;82,8) уд\хв, ніж в основних групах: К+Т – 88,0 (81,3;92,0), К – 87,0 (76,5;90,0) уд\хв. Така ж тенденція зберігалась і відносно показників середньої нічної та мінімальної ЧСС. Циркадний індекс в групах К+Т та К був нижчим, К- 1,18 (1,12;1,27), К+Т – 1,18 (1,11;1,27), контроль – 1,24 (1,19;1,32), що свідчило про недостатнє зниження ЧСС в нічний період.

Після лікування обидві основні групи (К+Т, К) демонстрували позитивну динаміку показників серцевого ритму, та наближались, і статистично не відрізнялись, від показників контрольної групи (табл. 2).

Середньодобова ЧСС в групі К+Т знизилась на 25,0%, а в групі К – на 25,4%. Середня денна, нічна ЧСС також мали аналогічну тенденцію до зниження, але статистично достовірної різниці між двома основними групами (К+Т, К) не спостерігалось. Під впливом лікування в першій та другій групах була відмічена нормалізація циркадного індексу, як інтегрального показника нормалізації співвідношення денної та нічної ЧСС. В групі К+Т він становив 1,23 (1,17;1,28), в групі К – 1,23 (1,20;1,26), в контрольній групі – 1,24 (1,19;1,32). Під час аналізу отриманих даних виявлено, що в усіх досліджуваних хворих спостерігали значну кількість суправентрикулярних екстрасистол (СВЕ). Як видно із табл. 3, діаграми 1, в групі К+Т до лікування було 493,0 (128,5;889,8), в групі К – 453,0 (123,0;831,0) (р=0,694), а в контрольній групі – 7,5(1,5;52,5). Після проведеного лікування загальна кількість екстрасистол в обох групах зменшилась, але найбільш позитивна динаміка спостерігалась в групі К+Т. Кількість екстрасистол в групі К+Т після лікування становила 26,5(7,25;46,8), та зменшилась на 94,86%, а в групі К – 26,5(7,25;46,8), зменшилась на 56,78%, р<0,001.

Дуже виразною була динаміка розподілу пацієнтів по групах в залежності від кількості екстрасистол до та після лікування. Всіх хворих в кожній групі в залежності від

Таблиця 1

Значення частоти серцевих скорочень (ЧСС) та циркадного індексу у пацієнтів з ГХ поєднаною з ХІМ до лікування та контрольної групи, Ме (LQ; HQ), р

Показники	Контрольна група n=30	Основні групи		р-значення (К+Т, К)
		Перша група (К+Т) n=60	Друга група (К) n=60	
Середньодобова ЧСС	69,0 (65,0;76,0)	80,0* (75,0;84,5)	78,3 * (73,0;83,5)	р=0,404
Середня денна ЧСС	78,0 (69,5;82,8)	88,0* (81,3;92,0)	87,0*(76,5;90,0)	р=0,172
Середня нічна ЧСС	61,0 (56,0;65,5)	74,0 * (67,0;78,0)	70,5* (65,3;78,0)	р=0,777
Максимальна ЧСС	131,0 (116,8;142,5)	132,0 (117,5;139,0)	128,0 (116,3;141,0)	р=0,707
Мінімальна ЧСС	52,0 (50,0;58,5)	60,0 (54,0;67,0)	59,0 (54,3;65,0)	р=0,243
Циркадний індекс	1,24 (1,19;1,32)	1,18 (1,11;1,27)	1,18 (1,12;1,27)	р=0,581

* – р<0,05, в порівнянні з контрольною групою

^– р <0,05, в порівнянні між основними групами (К+Т, К) до лікування

Таблиця 2

Значення частоти серцевих скорочень (ЧСС) та циркадного індексу у пацієнтів з ГХ поєднаною з ХІМ після лікування в порівнянні з показниками контрольної групи Ме (LQ; HQ), р

Показники	Контрольна група n=30	Основні групи		р-значення (К+Т, К)
		Перша група (К+Т) n=60	Друга група (К) n=60	
Середньодобова ЧСС	69,0 (65,0;76,0)	68,3 (64,0;70,0)	66,0 (62,3;70,5)	р=0,326
Середня денна ЧСС	78,0 (69,5;82,8)	75,0 (68,0;78,0)	74,0 (68,0;76,7)	р=0,627
Середня нічна ЧСС	61,0 (56,0;65,5)	60,0 (58,0;65,0)	60,0 (56,0;64,0)	р=0,175
Максимальна ЧСС	131,0 (116,8;142,5)	117,5 (112,0;127,8)	114,0 (110,0;119,8)	р=0,116
Мінімальна ЧСС	52,0 (50,0;58,5)	54,0 (52,3;56,0)	54,0 (51,0;56,0)	р=0,091
Циркадний індекс	1,24 (1,19;1,32)	1,23 (1,17;1,28)	1,23 (1,20;1,26)	р=0,645

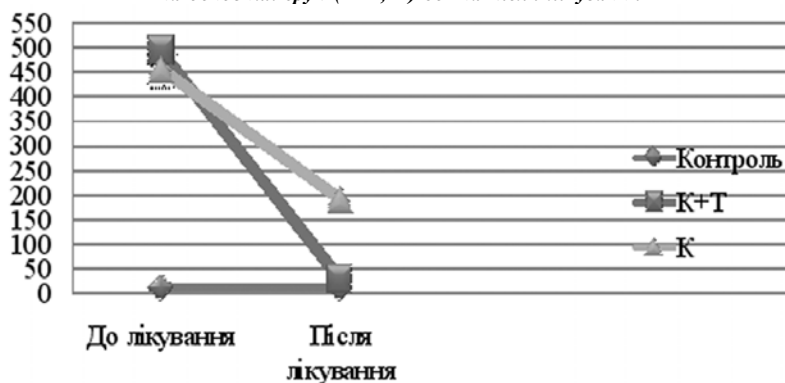
* – р<0,05, в порівнянні з контрольною групою

^– р <0,05, в порівнянні між основними групами (К+Т, К) до лікування

Кількість суправентрикулярних екстрасистол у пацієнтів контрольної та основних груп (К+Т, К) до та після лікування Me (LQ; HQ), P, %

Показник	Група	Значення	%	Групи порівняння	P-значення
Суправентрикулярна екстрасистоля до лікування, n	Контрольна n=30	7,5 (1,5;52,5)	-	К+Т	p <0,001*
	К+Т n=60	493,0 (128,5;889,8)	-	К	p <0,001*
	К n=60	453,0 (123,0;831,0)	-	К+Т	p=0,694
Суправентрикулярна екстрасистоля після лікування, n	Контрольна n=30	7,5 (1,5;52,5)	-	К+Т	p=0,104
	К+Т n=60	26,5 (7,25;46,8)	-94,86%	К	p <0,001*
	К n=60	191,0 (52,0;350,8)	-56,78%	К+Т	p <0,001*

Діаграма 1
Кількість суправентрикулярних екстрасистол у пацієнтів контрольної та основних груп (К+Т, К) до та після лікування



кількості СВЕ було розподілено на чотири групи. Перша група – 0/50 екстрасистол за 24 год, друга група – 50/100 екстрасистол за 24 год, третя група – 100/500 екстрасистол за 24 год, четверта група – 500 та більше екстрасистол за 24 год. До лікування в першій групі було 16,7% пацієнтів з групи К+Т, 11,7% з групи К та 73,4% з контрольної групи. В другій групі було 6,7% пацієнтів з групи К+Т, 11,7% з групи К та 20,0% з контрольної групи. Третя група в своєму складі мала 28,4% пацієнтів з групи К+Т, 30,0% з групи К. В четвертій групі з найбільшою кількістю екстрасистол було 48,4% пацієнтів з групи К+Т та 46,7% пацієнтів з групи К. Після проведеного лікування кількість пацієнтів першої групи збільшилась на 56,7% в групі К+Т та на 11,7% в групі К, p = 0,031. Кількість пацієнтів другої групи в групі К+Т збільшилось на 15,0%, а в групі К зменшилось на 3,32%, p = 0,024. В третій групі на 23,4 % пацієнтів з групи К+Т стало менше, та на 25,0% пацієнтів з групи К збільшилось, p <0,001. Хворих з групи К+Т після проведеного лікування в четвертій групі, тобто в групі з великою кількістю екстрасистол, більше 500 за 24 год, не було взагалі (-100,0%, p <0,001), а в групі К таких пацієнтів нараховувалось 13,4% (8), але також спостерігалась позитивна динаміка показника: - 33,4%, p = 0,004 (табл.4).

Відповідно до даних табл. 5, у 53,4% (32) пацієнтів в групі К+Т до лікування були парні СВЕ, в групі К таких

хворих нараховувалось 46,7% (28), в контрольній групі – всього 6,7% (2). Після лікування динаміка цього показника була більш вираженою та статистично вірогідною в першій групі К+Т, там всього 10,0%(6) пацієнтів мали парні СВЕ, p=0,014, в другій групі (К) таких хворих було 20,0%(12). Кількість групових СВЕ в динаміці лікування статистично не відрізнялась та в зменшились в обох групах – в групі К+Т – з 28,4% до 1,7%, а групі К – з 20,0% до 6,7% (p=0,083). Аналогічні зміни спостерігались відносно поліморфних екстрасистол, в обох групах відсоток пацієнтів з такими СВЕ зменшився: в групі К+Т – з 16,7% до 1,7%, в групі К – з 15,0% до 1,7%. В контрольній групі пацієнтів з груповими та поліморфними СВЕ не було (табл. 5, діаграма 2).

Обговорення

При артеріальній гіпертензії виникають дистрофічні зміни в кардіоміоцитах, що призводить до ремоделювання серцевого м'язу, морфологічних дегенеративних змін у міокарді. Традиційно в лікуванні артеріальної гіпертензії використовують препарати, які переважно впливають на артеріальний тиск. За даними доказової медицини, патогенетично зумовлена антигіпертензивна терапія сприяє зменшенню кількості серцево-судинних ускладнень, але не завжди попереджає негативні зміни в міокарді. Низка анатомічних, біохімічних і фізіологічних змін, які виникають у міокарді внаслідок прогресування артеріальної гіпертензії, призводить до розвитку несприятливих електрофізіологічних. Клітинний ацидоз, локальне запалення, порушення іонної рівноваги, зменшення синтезу АТФ лежать в основі розвитку електрофізіологічної і функціональної дисфункції міокарда. Різноманітні клінічні прояви захворювання, наприклад порушення ритму, в цьому випадку являють собою верхівку айсбергу, в основі якого лежать зміни метаболізму міокарда. У зв'язку із цим, препарати, дія яких спрямовано на стабілізацію метаболізму міокарда, повинні бути обов'язковим компонентом терапії

Таблиця 4

Розподіл пацієнтів по групах в залежності від кількості суправентрикулярних екстрасистол в динаміці лікування, n, P, %

Показник	Контроль n=30	K+T, n=60			K, n=60			p (K+T, T) після лікування
		до лікування	після лікування	%, p	до лікування	після лікування	%, p	
Перша група (0/50 екстрасистол за 24 год), n, %	22 (73,33%)	10* (16,7%)	44 (73,4%)	+56,7% p= 0,021*	7* (11,7%)	14* (23,4%)	+11,7 p = 0,031*	p = 0,031*
Друга група (50/100 екстрасистол за 24 год) n, %	6 (20,0%)	4* (6,7%)	13 (21,7%)	+ 15,0% p = 0,016*	7* (11,7%)	5* (8,4%)	- 3,32 p = 0,046*	p = 0,024*
Третя група (100/500 екстрасис- тол за 24 год), n, %	2 (6,27%)	17* (28,4%)	3 (5,0%)	-23,4% p < 0,001*	18* (30,0 %)	33* (55,0%)	+25,0% p < 0,001*	p < 0,001*
Четверта група (500 та більше екстра- систол за 24 год), n, %	0 (0%)	29* (48,4%)	0 (0,0%)	-100,0% p < 0,001*	28* (46,7%)	8* (13,34%)	-33,4 p = 0,004*	p = 0,005*

* – p<0,05, в порівнянні з контрольною групою

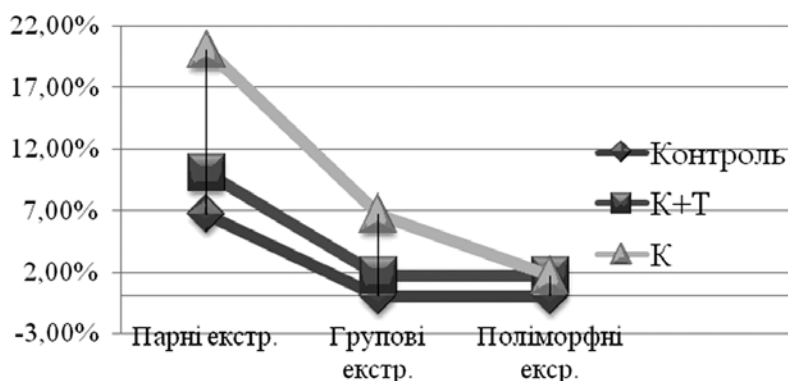
^ – p <0,05, в порівнянні між основними групами (K+T, K) до лікування

Таблиця 5

Розподіл пацієнтів по групах в залежності від виду суправентрикулярних (СВЕ) екстрасистол n, P, %

Показник	Група	Значення	%	Групи порівняння	P-значення
Парні СВЕ екстрасистол, до лікування, n, %	Контрольна n=30	2	6,7%	K+T	p < 0,001*
				K	p < 0,001*
	K+T n=60	32	53,4%	K	p=0,125
K n=60	28	46,7%	K+T		
Парні СВЕ екстрасистол, після лікування, n, %	Контрольна n=30	2	6,7%	K+T	p=0,046*
				K	p=0,002*
	K+T n=60	6	10,0%	K	p=0,014*
K n=60	12	20,0%	K+T		
Групові СВЕ екстрасистол, до лікування, n, %	Контрольна n=30	0	0,0%	K+T	p < 0,001*
				K	p < 0,001*
	K+T n=60	17	28,4%	K	p=0,025
K n=60	12	20,0 %	K+T		
Групові СВЕ, після лікування, n, %	Контрольна n=30	0	0,0%	K+T	p= 0,317
				K	p < 0,001*
	K+T n=60	1	1,7%	K	p=0,083*
K n=60	4	6,7 %	K+T		
Поліморфні СВЕ, до лікування, n, %	Контрольна n=30	0	0,0 %	K+T	p=0,002*
				K	p=0,002*
	K+T n=60	10	16,7 %	K	p=0,317
K n=60	9	15,0%	K+T		
Поліморфні СВЕ, після лікування, n, %	Контрольна n=30	0	0,0 %	K+T	p=0,317
				K	p=0,317
	K+T n=60	1	1,7 %	K	p=1,000
K n=60	1	1,7 %	K+T		

Діаграма 2
Розподіл пацієнтів по групах в залежності
від виду суправентрикулярних екстрасистол після лікування



артеріальної гіпертензії. Завдяки унікальній структурі молекули, тіотриазолін має властивості як прямого, так і непрямого кардіопротектора. Він діє безпосередньо як метаболічний препарат, нормалізуючи енергетичні процеси в кардіоміоциті, і опосередковано: справляє антиагрегантний та метаболічний ефекти, знижуючи тим самим навантаження на міокард. В основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окислювальних процесів у циклі Кребса, підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ, стабілізувати метаболізм клітини [2,3].

Висновки:

1. Використання тіотриазоліну в комплексній терапії артеріальної гіпертензії дозволяє ефективно коригувати різноманітні порушення ритму як в спокої, так і при фізичному навантаженні.
2. Тіотриазолін не лише сприяє зменшенню кількості суправентрикулярних екстрасистол, але й усуває небезпечні порушення ритму.
3. Тіотриазолін не впливає на частоту серцевих скорочень, тому він може широко використовуватись в комплексній терапії разом з препаратами, які впливають на ЧСС.
4. Препарат добре переноситься і не виявляє побічних ефектів, тому він може застосовуватись в комплексній терапії у хворих із гіпертонічною хворобою поєднаною з хронічною ішемією мозку.

Рецензент: д.мед.н, професор А.С.Свінціцький

ЛІТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. *Функциональные пробы в кардиологии.* - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 296 с.
2. Визир В.А., Волошина И.Н., Волошин Н.А., Мазур И.А., Беленичев И.Ф. *Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение*

в клинической практике: Метод. рекомендации. - ЗГМУ, 2006. - 13 с.

3. Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина И.Н. *Клиническое применение Тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Главы из монографии "Тиотриазолин. Тиоцетам. Тиодарон" // Новости медицины и фармации.* - 2007. - № 14-16 (Электронная публикация)

4. Жарінов О.Й. *Гіпертрофія лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію: актуальні питання// Ліки України.* - 2008. - № 5. - С. 30-31.

5. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. *Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение.* - Запорожье, 2005. - 160 с

6. Окорочков. А. Н. *Диагностика болезней внутренних органов: Т. 7. Диагностика болезней сердца и сосудов.* - М.: Мед. лит., 2004.

7. Підсумки діяльності у сфері охорони здоров'я України за перше півріччя 2010 року / За редакцією Першого заступника Міністра охорони здоров'я України Лазоришинця В.В. - К.: МОЗ України, 2010 - с

8. *Руководство по кардиологии/под ред. В.Н. Коваленко.* - К.: Моріон, 2008. - 1424 с.

9. Свищенко Е.П. *Проблема гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией // Укр. мед. часопис.* - 2001. - № 1 (21). - С. 6-8

10. Свищенко Є.П., Багрій А.Є., Коваленко В.М. та ін. *Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії.* - Київ, 2008. - 86 с

11. Сіренко Ю.М., Граніч В.Н., Радченко А.Д. та ін. *Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: профілактика, діагностика та лікування: Метод. рекомендації.* - К., 2003. - С. 19-23.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Сикорская Т.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. При артериальной гипертензии в сочетании с хронической ишемией мозга в миокарде возникает ряд неблагоприятных электрофизиологических сдвигов, в результате чего увеличивается количество суправентрикулярных экстрасистол. Использование тиотриазолина в комплексной терапии артериальной гипертензии позволяет эффективно уменьшать количество суправентрикулярных экстрасистол. Тиотриазолин не оказывает влияния на ЧСС, поэтому может широко применяться в комплексной терапии артериальной гипертензии в сочетании с препаратами, которые могут уменьшать ЧСС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболическая терапия, суправентрикулярные экстрасистолы, ЧСС

EFFECT OF METABOLIC THERAPY ON HEART RATE AND SUPRAVENTRICULAR EXTRASYSTOLES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Sikorskaya T.

National O.O.Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Hypertension in combination with chronic cerebral ischemia provokes adverse electrophysiological changes in the myocardium, resulting in an increasing number of supraventricular extrasystoles. Thiotriazolin use in the hypertension treatment can effectively reduce the number of supraventricular extrasystoles. Thiotriazolin has no effect on heart rate, and can be widely used in the treatment of hypertension in combination with drugs that can reduce heart rate.

Keywords: hypertension, metabolic therapy, supraventricular extrasystoles, heart rate