

УДК:616.12-008.33+615.22+616.127-005.8+616.12-008.331.1

Притуляк О.М.

**Вплив тіотриазоліну на зміни артеріального тиску у хворих із перенесеним інфарктом міокарда та супутньою артеріальною гіпертензією, які знаходились на етапі відновного лікування та фізичної реабілітації**

Кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства (зав.каф. – д.мед.н., проф. Вакалюк І.П.)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м.Івано-Франківськ

[muxalivna@gmail.com](mailto:muxalivna@gmail.com)

**Резюме.** Мета дослідження вивчити та дослідити ефективність тіотриазоліну при комбінованому застосуванні з антигіпертензивними препаратами на тлі базової терапії (БТ) на добу динаміку артеріального тиску (АТ), порівняно із застосуванням тільки антигіпертензивної терапії на тлі БТ.

**Результати роботи:** відзначено позитивну динаміку щодо зменшення частоти прояву суб'єктивних клінічних ознак перебігу захворювання у двох групах дослідження ( $p < 0,05$ ). Відзначали достовірне зменшення більшого синдрому та задишки у хворих з перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) та супутньою артеріальною гіпертензією (АГ). Застосування БТ з раміприлом та тіотриазоліном забезпечувало поступове зростання кількості хворих з найбільш сприятливим профілем "dipper". Включення раміприлу до БТ чи його поєднання з тіотриазоліном призводило до достовірного зниження показника варіабельності діастолічного артеріального тиску (ДАТ). При аналізі динаміки швидкості ранкового підйому систолічного артеріального тиску (САТ) виявлено, що у хворих, які отримували лікування БТ з раміприлом чи його комбінації з тіотриазоліном швидкість ранкового підйому (ШРП) САТ достовірно зменшувалася уже через 3 місяці дослідження. **Висновки:** за результатами комбінованого лікування раміприлом та тіотриазоліном на фоні БТ збільшилася кількість пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ та зменшили показники ранкового підйому АТ.

**Ключові слова:** інфаркт міокарду, раміприл, тіотриазолін, гіпертонічна хвороба.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають перше місце серед причин смертності, інвалідності та неприцездатності населення. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є найпоширенішим хронічним захворюванням. Як свідчать статистичні дані, на ГХ хворі п'ята частина дорослого населення світу [3, 6]. Численні дослідження засвідчують роль антигіпертензивних препаратів у зниженні ризику розвитку ускладнень ГХ та пов'язаної з цим смертності. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2008 року та доповненнями 2009 року, а також з настановою української робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2012) на теперішній час до препаратів першого ряду відносяться діуретики, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Переваги комбінованої терапії в лікуванні ГХ доведено результатами багаточисельних подвійносліпих рандомізованих досліджень HOT, LIFE, COOPE та ASCOT [1]. Існують поодинокі дослідження щодо ефективності метаболічних препаратів при сумісному застосуванні з антигіпертензивними засобами для лікування ГХ [5, 6, 8]. Спостерігалось покращення систолічної та діастолічної функції міокарда у хворих на ГХ, ускладнену хронічною серцевою недостатністю (ХСН) в результаті призначення триметазидину [2]. В останні роки виявлено кардіопротекторні властивості тіотриазоліну та кверцетину, які мають різнобічну фармакологічну активність і широко застосовуються в клінічній практиці для лікування серцево-судинних та інших захворювань [4]. Разом з тим, до теперішнього часу проведено недостатньо досліджень з вивчення впливу метаболічної терапії при сумісному застосуванні з антигіпертензивними препаратами на рівень АТ.

**Мета дослідження:** вивчити та дослідити ефективність

тіотриазоліну при комбінованому застосуванні з антигіпертензивними препаратами на тлі БТ на добу динаміку АТ, порівняно із застосуванням тільки антигіпертензивної терапії на тлі БТ.

**Матеріал і методи дослідження**

Дослідження проведено згідно з рекомендаціями Гельсінської декларації (1964), включаючи перегляд ЕС-GCP, а також Державного експертного центру лікарських засобів МОЗ України. Всі хворі перед дослідженням були поінформовані про умови їх проведення. Дослідження було виконано в інфарктному відділенні №2 з реабілітацією обласного клінічного кардіологічного диспансеру, на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства. Діагностику та лікування хворих проводили відповідно до існуючих стандартів ведення осіб із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST (інфарктом міокарда (ІМ) з зубцем Q), які базуються на клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST, затвердженому наказом МОЗ України від 03.07.2006 №436, рекомендаціями Українського та Європейського товариства кардіологів (2012). Нормальні значення АТ, процедура, техніка, кратність його вимірювання відповідали уніфікованому клінічному протоколу надання медичної допомоги хворим з АГ, затвердженому наказом МОЗ України від 24.05.2012 № 384 та проводились згідно з рекомендаціями Європейського товариства з вивчення артеріальної гіпертензії, рекомендацій Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2012), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів. Критеріями включення були: хворі віком 45-65 років, які перенесли ІМ з елевацією сегмента ST (не пізніше 10-14 дня після гострої коронарної події) з супутньою АГ II-III ступеня, в яких спостерігалась неадекватна реакція на фізичні навантаження. Критеріями виключення з дослідження були: гостра лівошлуночкова недостатність, фібриляція шлуночків (ФП), шлуночкова тахікардія в анамнезі ускладнення ІМ на момент проведення ДФН (рання постінфарктна стенокардія, не стабілізована за допомогою медикаментозної терапії, атріовентрикулярна (АВ) блокада II та III ступеня, шлуночкова екстрасистоля II-V клас за Lowp, синдром Дресслера, застійна серцева недостатність (СН) III - IV функціонального класу (ФК); гемодинамічно значущі вади серця, гострі внутрішньосерцеві та периферійні тромбози та тромбоемболії; рецидивуючий ІМ, порушення мозкового кровообігу давністю до 6 місяців, крововиливами у сітківку, гострі інфекційні захворювання, розшарування аорти; хронічна ниркова недостатність; тиреотоксикоз, декомпенсований та тяжкий цукровий діабет; порушення функції опорно-рухового апарату, що перешкоджає виконанню тесту з ДФН. Електрокардіографічними ознаками неадекватності ДФН вважали: елевація сегмента ST більш, ніж на 1 мм, порівняно з висхідним значенням, депресія сегмента ST за типом переважання міокарда; порушення ритму (поява частих екстрасистол, пароксизмальної тахікардії, фібриляції передсердь та інших порушень ритму); зміни комплексу QRS (різке зниження вольтажу зубців R, поглиблення сформованих раніше зубців Q або перехід зубця Q в комплекс QS); виражена інверсія чи реверсія зубця T в одному чи декількох грудних відведеннях. Серед суб'єктивних клінічних ознак неадекватності дозованих фізичних навантажень виділяли: напад стенокардії: типовий та атипичний; відмова хворого від подальшого проведення проби у зв'язку з неприємними відчуттями, дискомфортом, втомою. До об'єктивних ознак неадекватності ДФН відносили: напади ядухи, виникнення ціанозу або блідості, холодного поту, неадекватно стрімке підвищення АТ до 200/100 мм рт. ст. та більше, відсутність змін або зниження САТ на 25-30 % від вихідного рівня, досягнення порогового рівня ЧСС.

Відповідно до мети дослідження хворих було розподілено на

дві групи методом випадкового (рандомізованого) відбору. У першу групу було включено 23 хворих, які отримували метаболічний препарат тіотриазолін по 100 мг 3 рази на добу та препарат антигіпертензивної терапії - раміприл, а також препарати антиішемічної БТ, яка включала: клопідогрель 75 мг/добу, аспірин кардіо 100 мг/добу, бісопролол в дозі по 2,5-5 мг/добу, аторвастатин у добовій дозі 10-40 мг. Нітрати призначались при потребі. Другу групу склали 22 хворих, які одержували БТ та раміприл у стартовій дозі 2,5 мг два рази на день, у разі потреби дозу збільшували до 10 мг 1 раз на добу. Після виписки зі стаціонару хворі продовжували отримувати попередню схему терапії амбулаторно протягом 6 місяців.

Досліджувані групи лікування були однорідні за віком, статтю, тяжкістю захворювання, інтенсивністю клінічних проявів. Хворим проводили клінічне обстеження на початку включення у дослідження, через 1 та 6 місяців лікування. Згідно з методичними рекомендаціями щодо діагностики та лікування хворих після перенесеного ІМ із супутньою АГ у обстежених хворих ретельно збирали та деталізували скарги, анамнез життя та захворювання, загальноприйняте фізикальне обстеження, визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), вимірювали САТ, ДАТ та парціальний артеріальний тиск (ПАТ). АГ вимірювали згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2012). Добове моніторування АГ проводили апаратом АВРМ-04 («Meditech» Угорщина). Аналізували середньодобові величини САТ та ДАТ мм рт. ст., середньодобову ЧСС, уд/хв. Вимірювання АГ і ЧСС здійснювалось автоматично кожні 15 хвилин протягом дня (з 06:00 по 22:00 год.) та кожні 30 хвилин в нічний час (з 22:00 по 06:00 год.). Математичну обробку результатів добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою комп'ютерної програми для графічного виведення і розшифрування результатів АВРМБАЗЕ. За співвідношенням денних і нічних рівнів АГ вираховували добовий індекс (ДІ, %) і визначали профіль АГ, який трактували як "dipper", "non-dipper", "over-dipper", "night-peaker". Математичну обробку результатів ДМАТ проводили комп'ютерною програмою для графічного виведення і розшифрування результатів АВРМБАЗЕ.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм СТАТИСТИКА-6 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Середню арифметичну величину  $M$ , середнє квадратичне відхилення  $\sigma$ , середню помилку середньої арифметичної  $m$ , число варіанта ( $n$ ), вірогідність різниці двох середніх арифметичних «р», величини  $p < 0,05$  оцінено достовірними.

### Результати дослідження та їх обговорення

Відзначено позитивну динаміку щодо зменшення частоти прояву суб'єктивних клінічних ознак перебігу захворювання у двох групах дослідження ( $p < 0,05$ ). Відзначали достовірне зменшення больового синдрому та задишки у хворих з перенесеним ІМ та супутньою АГ. Хворі першої групи уже через 3 місяці лікування не спостерігали відчуття серцебиття та перебоїв у серці. Уже через 6 місяців після застосованих схем лікування у них не виявляли запаморочення, проте симптоми задишки залишались у двох групах протягом періоду лікування. Однак, достовірної різниці в динаміці суб'єктивних ознак перебігу захворювання, залежно від способу лікування хворих з перенесеним ІМ та супутньою АГ, у двох групах хворих не виявили. У процесі лікування змінювався розподіл хворих з добовими профілями АГ (табл. 1). Так, застосування БТ з раміприлом та тіотриазоліном, забезпечувало поступове зростання кількості хворих з найбільш сприятливим профілем "dipper". Наприклад, кількість останніх у групі хворих, яких лікували з використанням раміприлу на фоні БТ, зростає після проведеного лікування удвічі, з 27,3% до 81,8%. В основному, такий перерозподіл хворих був обумовлений зменшенням відсотка осіб з добовим профілем "non-dipper", відповідно з 22,7% до 4,5%.

У групі хворих, де застосовувалась БТ з раміприлом та тіотриазоліном, забезпечило вірогідне зростання кількості хворих з профілем АГ "dipper", дані показник до лікування становили 26,1%, а після проведеного лікування – 82,5% ( $p < 0,001$ ) та зменшення кількості хворих з профілем "Over

**Таблиця 1. Динаміка змін типів добових профілів артеріального тиску під впливом запропонованих схем лікування**

Тип профілю	До лікування	Після лікування
1 група БТ з раміприлом (n=22)		
Dipper	6 (27,3 %)	18 (81,8 %) $p < 0,001$
Non dipper	5 (22,7 %)	1 (4,5 %) $p < 0,01$
Over dipper	6 (27,3 %)	2 (9,2 %) $p > 0,05$
Night peaker	5 (22,7 %)	1 (4,5 %) $p < 0,01$
2 група БТ з раміприлом + тіотриазолін (n=23)		
Dipper	6 (26,1 %)	19 (82,5 %) $p < 0,001$
Non dipper	6 (26,1 %)	1 (4,4 %) $p < 0,05$
Over dipper	6 (26,1 %)	2 (8,7 %) $p > 0,05$
Night peaker	5 (21,7 %)	1 (4,4 %) $p < 0,001$

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб у групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці середніх значень до та після лікування

dipper" ( $p > 0,05$ ) та "Night peaker" ( $p < 0,001$ ).

Середньодобові рівні САТ у групі хворих із застосуванням БТ з раміприлом та БТ з раміприлом та тіотриазоліном до початку лікування становили  $158,73 \pm 5,78$  мм рт.ст. та  $160,02 \pm 6,70$  мм рт.ст., після проведеного курсу лікування даний показник через 6 міс. становив  $126,96 \pm 2,84$  мм рт.ст. та  $126,32 \pm 2,76$  мм рт.ст. відповідно ( $p < 0,001$ ). Динаміка зниження ДАТ під впливом запропонованих схем антигіпертензивного лікування була менш інтенсивною, порівняно зі зменшення САТ. У більшості із досліджуваних груп не встановлено достовірного зниження середньодобового рівня ДАТ через 3 місяці лікування. Проте, продовження терапії до 6 місяців призводило до вираженого зменшення ДАТ у групах дослідження.

При порівнянні даних ДМАТ встановлено, що раміприл виявився більш ефективним для зниження САТ у хворих із перенесеним ІМ та супутньою АГ. Через 6 місяців терапії САТ с.д. у хворих, які приймали раміприл, складав  $126,32 \pm 2,76$  мм рт. ст. Зниження САТ с.д. у групі хворі, які отримували раміприл, становило  $31,77 \pm 2,94$  мм рт. ст., а додання до лікувальної схеми тіотриазоліну стало наслідком зниження САТ с.д. на  $33,7 \pm 3,94$  мм рт. ст. Проаналізовано вплив антигіпертензивної терапії на показники ДАТ. Застосування БТ з раміприлом супроводжувалося зниженням ДАТ с.д. на  $14,98 \pm 2,01$  мм рт. ст. Поєднане лікування з раміприлом та тіотриазоліном на фоні БТ супроводжувалося зменшенням даного показника на  $18,97 \pm 2,48$  мм рт. ст. При аналізі показників пульсового артеріального тиску встановлено, що запропоновані схеми антигіпертензивної терапії були ефективними у зниженні середнього значення ПАТ через 6 місяців лікування.

У досліджуваній групі, хворі якої отримували на тлі БТ раміприл, ПАТ с.д. після лікування становив  $(56,42 \pm 2,01)$  мм рт. ст. Алогічні результати отримано БТ з раміприлом та тіотриазоліном, де ПАТ с.д. становив  $(67,97 \pm 1,19)$  м рт.ст.

У всіх групах спостерігали статистично достовірне зменшення рівня варіабельності САТ та ДАТ під впливом запропонованих схем лікування. Слід відзначити, що включення раміприлу до БТ чи його поєднання з тіотриазоліном призводило до достовірного зниження показника варіабельності ДАТ. При аналізі динаміки ШРП САТ виявлено, що у хворих, які отримували лікування БТ з раміприлом чи його комбінації з тіотриазоліном ШРП САТ достовірно зменшувалась уже через 3 місяці дослідження. Подібну тенденцію можна

відзначити також щодо показників ШРП ДАТ у вказаних групах.

Серцево-судинні ускладнення АГ найбільш часто виникають у ранкові години. Ранковий підйом АГ є незалежним фактором, який впливає на розвиток ускладнень організмів-мішеней. Так, частота мозкових та судинних «катастроф» вища у пацієнтів з ранковим підйомом АГ. Встановлено, що ранковий підйом САТ на 10 мм рт.ст. збільшує ризик виникнення інсульту на 25% [7].

### Висновки

1. Антигіпертензивна терапія суттєво не впливала на добовий профіль АГ, в той час як додавання тіотриазоліну до складу комплексної терапії сприяло збільшенню кількості пацієнтів з фізіологічним типом профілю АГ «dipper» на 20%.

2. Підвищує ефективність антигіпертензивної терапії щодо зниження показників ранкового підйому АГ. Завдяки застосуванню даного препарату величина та ШРП АГ зменшилася: САТ – на  $18,0 \pm 3,7$  мм рт.ст., ДАТ – на  $13,0 \pm 2,8$  мм рт.ст. та САТ – на  $12,6 \pm 1,8$  мм рт.ст. / год, ДАТ – на  $6,6 \pm 1,4$  мм рт.ст./год, що відповідно у 2,2; 1,9; 1,8 та 2,0 рази більше, ніж у II групі.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані дані вказують на необхідність розробки комплексів відновного лікування із залученням метаболічної терапії для покращення та вдосконалення реабілітації хворих після перенесеного ІМ і попередження розвитку повторних ІМ та виникнення фатальних аритмій.

### Література

- Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть II. Фокус на комбинированную антигипертензивную терапию / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – №3. – С. 17–28.
- Сна Л.М. Гіпертонічна хвороба та діастолічна дисфункція в старечому віці: вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної та метаболічної терапії / Л.М. Єна, В.М. Грушовська // Серце і судини. – 2010. – №2. – С. 90–96.
- Коваленко В.М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №6. – С. 7–12.
- Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST та гострою серцевою недостатністю / Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Іркін О.І. [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2010. – №4 (78). – С. 34–37.
- Оценка эффективности тіотриазоліна по данным тредмил-теста в комплексном лечении больных со стабильными формами ишемической болезни сердца / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева, Л.В. Сапожниченко [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2011. – №13–14. – С. 6–9.
- Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка і аналіз / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький [та ін.] / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К.: «СПД ФО «Жоломіцин В.Ю.», 2008. – 238 с.
- Сіренко Ю.М. Досвід лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією за допомогою вітчизняних ліків / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, І.М. Марцовенко // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №1. – С. 27–37.
- Сравнительная эффективность тіотриазоліна и мелдония у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса: результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования / Ю.Н. Сіренко, А.Д. Радченко, К.В. Михеева, О.Л. Рековец // Новости медицины и фармации. – 2011. – №17. – С. 6–9.
- Mancia G. What changes we may expect in 2010 hypertension diagnosis and management: Insights from European update document / G. Mancia, G. Grassi // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2010. – Vol. 8, №6.

– Р. 788–791.

*Прытуляк О.М.*

**Влияние тіотриазоліна на изменения артериального давления у больных с перенесенным инфарктом миокарда и сопутствующей артериальной гипертензией, которые находились на этапе восстановительного лечения и физической реабилитации**

Кафедра внутренней медицины №2 и медсестринства (зав.каф. – д.м.н., проф. Вакалюк И.П.), ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск [muxalivna@gmail.com](mailto:muxalivna@gmail.com)

**Резюме.** Цель исследования: изучить и исследовать эффективность тіотриазоліна при комбинированном применении с антигипертензивными препаратами на фоне базовой терапии (БТ) на суточную динамику артериального давления (АД) по сравнению с применением только антигипертензивной терапии на фоне БТ.

**Результаты работы:** отмечено положительную динамику по уменьшению частоты проявления субъективных клинических признаков течения заболевания в двух группах исследования ( $p < 0,05$ ). Отмечали достоверное уменьшение болевого синдрома и одышки у больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). Применение БТ с рамиприлом и тіотриазоліном, обеспечило постепенный рост количества больных с наиболее благоприятным профилем “dipper”. Включение рамиприла в БТ или их сочетание с тіотриазоліном приводило к достоверному снижению показателя вариабельности диастолического артериального давления (ДАД). При анализе динамики скорости утреннего подъема систолического артериального давления (САД) выявлено, что у больных, получавших лечение БТ с рамиприлом или их комбинации с тіотриазоліном, скорость утреннего подъема (ШРП) САД достоверно уменьшалась уже через 3 месяца исследования. **Выводы:** по результатам комбинированного лечения рамиприла и тіотриазоліна на фоне БТ, обеспечило большее количество пациентов, достигших целевого уровня АД, и уменьшили показатели утреннего подъема АД.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, рамиприл, тіотриазолін, гипертоническая болезнь.

*О.М. Прытуляк*

**Thiotriazolin Influence on Blood Pressure Changes in Patients with Myocardial Infarction and Concomitant Hypertension Who Underwent Remedial Treatment and Physical Rehabilitation**

Department of Internal Medicine № 2 and Nursing (the Head of the Department – Doctor of Medical Science, Professor Vakaliuk I.P.) Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Abstract.** The objective of the research was to study and investigate the efficiency of Thiotriazolin combined with antihypertensive drugs in connection with background therapy (BT) on the daily dynamics of blood pressure (BP) in comparison with the use of antihypertensive drugs only in connection with BT.

**Results of the research:** Positive dynamics in the reduction of the frequency of the disease subjective clinical signs manifestations in two research groups was observed ( $p < 0,05$ ). Significant decrease in pain syndrome and dyspnea was detected in patients with myocardial infarction (MI) and concomitant arterial hypertension (AH). The use of BT with ramipril and thiotriazolin ensured a gradual increase in the number of patients with the most favorable profile “dipper”. The inclusion of ramipril to BT or its combination with thiotriazolin resulted in a significant decrease in diastolic blood pressure (DBP) variability. Dynamics of systolic blood pressure (SBP) morning rise rate was analyzed. Morning rise rate (MRR) of systolic blood pressure significantly decreased in 3 months of investigation in patients treated with BT and ramipril or its combination with thiotriazolin. **Conclusions:** due to combined treatment with ramipril and thiotriazolin in connection with BT a greater number of patients achieved BP target level and decreased BP morning rise indicators.

**Keywords:** myocardial infarction, ramipril, thiotriazolin, hypertensive disease.

Надійшла 07.09.2015 року.