

Вплив карведилолу та його сумісного застосування з тіотриазоліном на рівень та швидкість ранішнього підйому систолічного та діастолічного артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії

М.І. ЗАГОРОДНИЙ, к. мед. н.

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Резюме

Влияние карведилола и его совместного применения с тиотриазолином на уровень и скорость подъема систолического и диастолического артериального давления у больных с артериальной гипертензией II стадии

М.И. Загородный

Проведенными исследованиями установлено, что блокатор α - и β -адренорецепторов карведилол по результатам влияния на утренний подъем систолического и диастолического артериального давления у больных с артериальной гипертензией II стадии уменьшает эти показатели. В группе больных, которые принимали карведилол совместно с тиотриазолином, отмечено более выраженное снижение данных показателей. Такая же направленность изменений отмечена в значении показателя скорости утреннего подъема артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление

Summary

Carvedilol Influence and its Partnering with Thiotriazoline on the Level and Speed on Increase of the Systolic and Diastolic Arterial Pressure of Patients with the II Stage of Arterial Hypertension

M.I. Zagorodnyy

Conducting investigations were determined, that alpha- and beta-blocker Carvedilol decreased the indices of morning activity of the systolic and diastolic arterial blood pressure of the patients with the II stage of arterial hypertension. In the group of patients who received Carvedilol together with Thiotriazoline these indices decreased more expressed. The same direction of changes of speed morning increased of arterial pressure.

Key words: arterial hypertension, systolic blood pressure, diastolic blood pressure

Проведені багатоцентрові рандомізовані з подвійним сліпим контролем дослідження чітко показали безпосередній зв'язок між рівнем артеріального тиску (АТ) при артеріальній гіпертензії (АГ) та ішемічною хворобою серця (ІХС), інфарктом міокарда, інсультом, застійною серцевою недостатністю і захворюваннями периферичних судин [8, 19, 24].

Контроль за рівнем АТ у хворих з АГ має важливе прогностичне значення, тому необхідним є проведення постійного контролю цього важливого показника стану пацієнта з боку не тільки лікаря, але й хворого [14, 16, 17, 20].

Зниження АТ шляхом призначення антигіпертензивних препаратів та дотримання запропонованих режимів лікування значно зменшує серцево-судинну захворюваність та смертність населення. Успішне лікування АГ знижує ризик інсульту, ІХС та прояви застійної серцевої недостатності [9, 25].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, Європейського товариства з гіпертензії 2007 року та доповнень у 2009 році, а також Українського товариства кардіологів усі 5 класів препаратів (блокатори β -адренорецепторів, діуретики, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту – ІАПФ) доцільно застосовувати як у якості монотерапії, так і комбінованої терапії АГ [1, 15, 22, 23].

В останні роки отримано дані щодо обмеження застосування блокаторів β -адренорецепторів як препаратів першого ряду в лікуванні АГ. Однак ці дані стосуються тільки атенололу і не стосуються нових препаратів цієї групи – карведилолу і небіволулу. Карведилол – новий блокатор α - та β -адренорецепторів – знижує АТ, зменшує потребу міокарда в кисні, має вазодилатативні властивості та проявляє антиоксидантний вплив [2, 3, 5, 6, 9].

Вітчизняні та зарубіжні вчені звернули увагу на метаболічні препарати, які виявляють різнобічну фармакологічну активність, малотоксичні та застосовуються в комплексній терапії багатьох захворювань. Кардіопротекторні властивості характерні також для вітчизняного метаболічного препарату тіотриазоліну, що має різнобічну фармакологічну дію та широко застосовується в клінічній практиці для лікування ІХС та інших захворювань [10]. За останні роки метаболічні препарати (триметазидин, тіотриазолін, коензим Q_{10} , інозит та інші) почали активно застосовувати для терапії серцево-судинних захворювань, переважно ІХС, інфаркту міокарда, серцевої недостатності [13]. У науковій літературі є поодинокі дослідження щодо ефективності метаболічних препаратів у разі їх сумісного застосування з антигіпертензивними засобами для лікування АГ [4, 12].

У попередніх дослідженнях встановлено, що карведилол знижує АТ у хворих на АГ з нормалізацією основних показників

добового моніторингу системної гемодинаміки: середньодобовий, середньоденний, середньонічний систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) АТ. Сумісне застосування карведилолу з тіотриазоліном має більш виражений вплив на показники добового моніторингу АТ у хворих з АГ [7].

Мета роботи: дослідити ефективність тіотриазоліну при сумісному застосуванні з карведилолом на величину ранішнього підйому САТ та ДАТ у хворих з АГ II стадії, а також показник швидкості ранішнього підйому АТ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця згідно з рекомендаціями Гельсінської декларації (1964), включаючи перегляд ЕС-GCP, а також Державного експертного центру лікарських засобів МОЗ України. Протокол досліджень схвалено Комісією з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Для вирішення поставлених завдань обстежено 95 хворих на АГ II стадії. Діагноз АГ встановлювали відповідно до вимог ВООЗ (1996) і рекомендацій Української асоціації кардіологів (2004–2008). Критерієм включення в обстеження і лікування були хворі на АГ II стадії. Критерієм виключення із дослідження – хворі із симптоматичною АГ, порушенням ритму серця, хронічною серцевою недостатністю, стабільною та нестабільною стенокардією, бронхо-легеневим синдромом, аортальним стенозом, фракцією викиду <45%, проявами різних алергічних реакцій в анамнезі. Всім хворим перед включенням їх до протоколу дослідження детально пояснювали мету виконуваних обстежень, можливі негативні наслідки лікування, а також ризики їх виникнення. У разі відсутності добровільної згоди пацієнта до дослідження не залучали. Для оцінки безпечності лікування хворих на АГ реєстрували всі небажані ефекти.

Відповідно до мети дослідження хворих було розподілено на дві групи методом випадкового (рандомізованого) відбору. У першу групу включено 44 хворих, які отримували блокатор α - та β -адренорецепторів карведилол у дозі 25–50 мг на добу та індапамід у дозі 2,5 мг на добу. Крім цього, хворим цієї групи призначали метаболітотропний препарат тіотриазолін в дозі 10 мг 3 рази на добу. Другу групу склали 51 хворий, які отримували базовий препарат карведилол та діуретик індапамід.

Середній вік пацієнтів серед чоловіків становив $51,7 \pm 4,9$ року, серед жінок – $52,8 \pm 3,18$ року. Пацієнтів молодого (16–29 років), старечого (75–89 років) віку та довгожителів (90 років і старше) серед обстежених не було, а переважали хворі середнього віку (45–59 років). Тривалість хвороби коливалася від 1–2 до 10 років, в середньому – 6,21 року. Розподіл хворих за віком, статтю, тривалістю захворювання в усіх трьох групах був приблизно однаковим.

При поступленні в стаціонар до початку лікування, а в подальшому – через 6 місяців хворим проводилося клінічне обстеження, яке включало ехо-КГ, добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ).

Результати та їх обговорення

Проведено дослідження впливу карведилолу, а також карведилолу при сумісному застосуванні з тіотриазоліном на діяльність серця та стан гемодинаміки у хворих з АГ II стадії. У ході

проведених клінічних досліджень встановлено, що карведилол знижує САТ, ДАТ і позитивно впливає на добовий профіль АТ при АГ. Отримані результати співпадають з даними інших кардіологів [3, 4]. При сумісному застосуванні тіотриазоліну з карведилолом у хворих на АГ через 6 місяців досліджувані показники діяльності серця та стану гемодинаміки мають більш виражену позитивну динаміку.

Під час добового моніторингу АТ встановлено, що рівень ранішнього підйому САТ і ДАТ був вищим відповідно на 47% та 39% у хворих обох груп. Швидкість ранішнього підйому САТ та ДАТ також була вищою у хворих на АГ II стадії та становила відповідно 64% та 73%. Після проведеного лікування величина ранішнього підйому АТ в першій групі достовірно ($p < 0,05$) зменшилася на 26% по САТ та на 22% по ДАТ, а при застосуванні тіотриазоліну з карведилолом цей показник становив відповідно 29,1% та 26%. Швидкість ранішнього підйому тиску також мала позитивну динаміку і достовірно ($p < 0,05$) знизилася на 18% по САТ та на 20% по ДАТ, при застосуванні тіотриазоліну – відповідно на 21% та 26%.

Таблиця. Вплив тіотриазоліну та його сумісного застосування з карведилолом на рівень та швидкість ранішнього підйому САТ та ДАТ у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії

Показник	Хворі на артеріальну гіпертензію II стадії		
	До лікування	Після лікування	
		Карведилол	Карведилол + тіотриазолін
Величина ранішнього підйому САТ, мм рт.ст.	46,3±3,3	35,1±2,5*	32,4±2,3**
Величина ранішнього підйому ДАТ, мм рт.ст.	35,8±2,4	28,8±1,2*	26,0±1,8**
Швидкість ранішнього підйому САТ, мм рт.ст.	26,1±0,5	21,2±2,5*	18,7±1,1**
Швидкість ранішнього підйому ДАТ, мм рт.ст.	19,7±1,7	16,9±1,3	14,6±0,5**

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; * – $P < 0,05$ порівняно з хворими на артеріальну гіпертензію, яким призначали карведилол, ** – $P < 0,05$ порівняно з хворими на артеріальну гіпертензію, яким призначали карведилол з тіотриазоліном.

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, на фоні прийому карведилолу протягом 6 місяців спостерігається позитивна динаміка показників ранішнього підйому САТ і ДАТ. Ці показники зменшилися по САТ з $46,3 \pm 3,3$ до $35,1 \pm 2,5$ мм рт.ст., по ДАТ – з $35,8 \pm 2,3$ до $28,8 \pm 3,1$ мм рт.ст.

В групі, у якій застосовували тіотриазолін сумісно з карведилолом, вищевказані показники зменшилися більш виражено, зокрема на $32,4 \pm 2,3$ мм рт.ст. по САТ і на $26,0 \pm 1,8$ мм рт.ст. по ДАТ. Такою самою була спрямованість змін показника швидкості ранішнього підйому АТ. САТ зменшився з $26,1 \pm 0,5$ до $21,2 \pm 2,5$ мм рт.ст., ДАТ – з $19,7 \pm 1,7$ до $16,9 \pm 1,3$ мм рт.ст. При додаванні до лікування тіотриазоліну ці показники зменшилися додатково ще на 5% і становили $18,7 \pm 1,1$ мм рт.ст. по САТ та $14,6 \pm 0,5$ мм рт.ст. по ДАТ. Отримані результати свідчать про позитивний вплив тіотриазоліну на зміни АТ у ранковий час на фоні прийому карведилолу.

Такий ефект зумовлений регулюючим впливом даних препаратів на патогенетичні механізми розвитку АГ, зокрема на енер-

гетичний і пластичний обміни речовин у серцевому м'язі та судинній стінці, а також наявною антиоксидантною активністю як тіотриазоліну, так і карведилолу [18].

Аналізуючи результати проведених досліджень щодо ефективності карведилолу у хворих на АГ за даними змін системної, внутрішньосерцевої гемодинаміки, гіпертрофії міокарда, фізіологічних і біохімічних змін, можна констатувати, що позитивні зміни під впливом даного лікарського засобу зумовлені:

- зниженням АТ, що спричиняє зменшення навантаження на міокард;
- антиоксидантними властивостями препарату [18, 21, 23].

Як представник групи метаболічних препаратів тіотриазолін характеризується широким спектром фармакологічної активності, що зумовлює його ефективність у хворих на АГ завдяки його антиоксидантній, мембраностабілізуючій та кардіопротекторній дії. Основою ефективності тіотриазоліну є його властивість знижувати ступінь пригнічення окиснювальних процесів у циклі Кребса, посилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд аденозинтрифосфату, стабілізувати метаболізм клітини [10, 11].

Таким чином, у ході проведених досліджень встановлено, що у хворих на АГ підвищення АТ супроводжується порушенням гемодинаміки та діяльності серця. Сумісне застосування карведилолу з тіотриазоліном зумовлює більш виражений клінічний ефект. Подальші ґрунтовні дослідження з вивчення ефективності метаболічних препаратів у комплексному лікуванні АГ сприятимуть оптимізації фармакотерапії даного захворювання, зменшенню побічних ефектів, поліпшенню якості життя хворих.

Висновки

1. Карведилол за даними дії на показники ранішнього підйому САТ та ДАТ виявив позитивну динаміку щодо зміни цих показників у хворих на АГ II стадії.
2. В групі хворих, яким призначали тіотриазолін сумісно з карведилолом, дані показники зменшувалися більш виражено. Така сама спрямованість змін має місце щодо показника швидкості ранішнього підйому АТ.
3. Для оптимізації лікування АГ доцільно додавати до лікування карведилолом тіотриазолін, що сприятиме більш ефективній нормалізації діяльності серця та стану гемодинаміки, а також попередженню розвитку ускладнень.

Література

1. Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов // Серце і судини. – 2010. – №3. – С. 5–16.
2. Голюкова І.П., Деяк С.І., Слободський В.А. Вплив лікування карведилолом на показники функції ендотелію та системного запалення в плазмі крові у хворих зі стабільною стенокардією // Укр. ревматол. журн. – 2006. – №3. – С. 42–44.
3. Дзяк Г.В., Васильєва Л.І., Хорсун А.Т., Пивоварова С.О. Вплив комбінованої α_1 - β -блокади на добовий профіль артеріального тиску при артеріальній гіпертензії // Здоров'я України. – 2007. – №3 (160). – С. 1–3.
4. Єна Л.М., Кондратюк В.Е., Приходько В.Ю. та ін. Гіпертонічна хвороба та діастолічна дисфункція в старечому віці: вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної та метаболічної терапії // Серце і судини. – 2010. – №2. – С. 90–96.
5. Ждан В.Н., Стародубцев С.Г., Іваницький І.В. Ефективність корвазана в ліченні артеріальної гіпертензії у больных сахарным диабетом // Новости медицины и фармации. – 2006. – №18 (200). – С. 1–3.
6. Загородний М.І., Москаленко В.В., Свінціцький А.С. Карведилол: клініко-фармакологічні властивості // Укр. кардіол. журн. – 2009. – №2. – С. 67–72.
7. Загородний М.І. Вплив карведилолу та тіотриазоліну на показники системної кардіогемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією // Укр. наук.-мед. молодіжний журн. – 2010. – №3–4. – С. 34–37.
8. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. – К.: Морион, 2008. – 1404 с.
9. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П., Безродная Л.В. Лекарственное лечение артериальной гипертензии. Гипертензивные кризы. – К.: Медкнига, 2008. – 144 с.
10. Мазур І.А., Волошин Н.А., Чекман І.С. и др. Тіотриазолін. Фармакологіческие аспекты и клиническое применение. – Львов, Запорожье: Наутилус, 2005. – 156 с.
11. Максименко С.Ф., Беленичев І.Ф., Мазур І.А., Михальчик Т.С. Влияние антиоксиданта тіотриазоліна на состояние углеводно-энергетического обмена у больных с ишемическими оптопатиями // Офтальм. журн. – 1996. – №1. – С. 380–381.
12. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. (ред.) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наукова думка, 2008. – 520 с.
13. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Минашин Г.І. та ін. Вибір метаболічної терапії в лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця // Арт. гипертензия. – 2010. – №3 (11). – С. 38–42.
14. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику // Практична ангіологія. – 2005. – №1. – С. 62–66.
15. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк: Видавництво Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.
16. Bangalore S., Kumar S., Watters J. et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147020 patients from randomized trials // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. 1–14.
17. Chrysant S.G. Current status of aggressive blood pressure control // World J. Cardiol. – 2011. – Vol. 3. – P. 65–71.
18. Dandona P., Granim H., Brooks D.P. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, №4. – P. 731–741.
19. Gerdts E., Cramariuc D., Simone G. et al. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study) // Eur. J. Echocardiography. – 2008. – Vol. 9. – P. 809–815.
20. Hodgkinson J., Mant J., Martin U. et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. 3621–3631.
21. Kowalski J., Banach M., Barylski M. et al. Carvedilol modifies antioxidant status of patients with stable angina // Cell Mol. Biol. Lett. – 2008. – Vol. 13, №2. – P. 230–239.
22. 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.
23. 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.
24. Phillips R.A., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Demographic analyses of the effects of carvedilol vs metoprolol on glycemic control and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes and hypertension in the glycemic effects in diabetes mellitus: carvedilol-metoprolol comparison in hypertensives (GEMINI) etude // J. Cardiometa. Syndr. – 2008. – Vol. 3, №4. – P. 211–217.
25. Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases // Am. J. Manag. Care. – 2009. – Vol. 15, №6. – P. 22–33.
26. Wu T.C., Chen Y.H., Leu H.B. et al. Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis // Free radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 43, №11. – P. 1508–1522.