

УДК 616.12-008.331.1+615.272+612.13

М.І. ЗАГОРОДНІЙ, к. мед. н.

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

Зміни артеріального тиску під впливом тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу

Резюме

Обстежено 78 пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії. Методом випадкового (рандомізованого) відбору хворих було розподілено на дві групи. Пацієнтам першої групи було призначено інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) лізиноприл у поєднанні з метаболічним препаратом тіотриазолом; у другу групу увійшли пацієнти, які отримували лізиноприл. Фармакотерапію цими препаратами проводили протягом 6 місяців. За результатами поєднаного застосування лізиноприлу та тіотриазоліну було виявлено, що використання у складі терапії тіотриазоліну дозволило більшій кількості пацієнтів досягти цільового рівня артеріального тиску (АТ) та зменшити показники вранішнього підйому АТ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, лізиноприл, тіотриазолін, *dipper*, *non-dipper*, вранішній підйом артеріального тиску

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед причин смертності, інвалідності та непрацездатності населення. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є найпоширенішим хронічним захворюванням. Як свідчать статистичні дані, на ГХ хворіє 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 β -адренорецепторів, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Переваги комбінованої терапії в лікуванні ГХ доведено результатами багатоцентрових подвійносліпих рандомізованих досліджень HOT, LIFE, COOPE та ASCOT [1, 9].

Існують поодинокі дослідження щодо ефективності метаболічних препаратів при сумісному застосуванні з антигіпертензивними засобами для лікування ГХ [5, 6, 8]. Зокрема, призначення триметазидину супроводжувалося покращенням систолічної та діастолічної функції міокарда у хворих на ГХ, ускладнену хронічною серцевою недостатністю [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 артеріального тиску (АТ).

Мета дослідження: дослідити ефективність тіотриазоліну при сумісному застосуванні з антигіпертензивними препаратами (лізиноприл, гідрохлоротіазид) на добову динаміку АТ порівняно із застосуванням тільки антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ II стадії.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені згідно з рекомендаціями Гельсінської декларації (1964), включаючи перегляд EC-GCP, а також Державного експертного центру лікарських засобів МОЗ України. Протокол досліджень схвалено Комісією з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Всі хворі до початку були поінформовані про умови проведення дослідження.

Дослідження було виконано в терапевтичному та кардіологічному відділеннях ДЗ «Республіканська клінічна лікарня» МОЗ України – на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Діагноз ГХ встановлювали відповідно до вимог Всесвітньої організації охорони здоров'я (1996) і рекомендацій Української асоціації кардіологів (2004–2008). Критерій включення до обстеження і лікування: наявність у хворого ГХ II стадії. Критерії виключення із дослідження: симптоматична артеріальна гіпертензія, порушення ритму серця, хронічна серцева недостатність, стабільна та нестабільна стенокардія, ХОЗЛ, аортальний стеноз, фракція викиду <45%, прояви різних алергічних реакцій в анамнезі.

Відповідно до мети дослідження хворих було розподілено на дві групи методом випадкового (рандомізованого) відбору.

У першу групу було включено 43 хворих, які отримували метаболічний препарат тіотриазолін по 10 мг 3 рази на добу, а також препарати базисної антигіпертензивної терапії: гіпотензивний

препарат лізиноприл у стартовій дозі – 5 мг 1 раз на добу, у разі потреби дозу збільшували до 20 мг 1 раз на добу, а також діуретик гідрохлоротіазид в дозі 25 мг 1 раз на добу.

Другу групу склали 35 хворих, які отримували базовий препарат лізиноприл у стартовій дозі – 5 мг 1 раз на добу, у разі потреби дозу збільшували до 20 мг 1 раз на добу. Діуретик гідрохлоротіазид застосовували в дозі 25 мг 1 раз на добу.

Після виписки зі стаціонару хворі продовжували отримувати попередню схему терапії амбулаторно протягом 6 місяців.

За віком, статтю, тривалістю захворювання всі три групи хворих були приблизно однаковими.

При поступленні хворого у стаціонар, перед випискою зі стаціонару і через 6 місяців хворим проводили клінічне обстеження, яке включало огляд, пальпацію, перкусію, аускультацию, вимірювання АТ та пульсу, проведення загального аналізу крові та сечі, біохімічного аналізу крові – рівнів натрію, калію, холестерину, білірубину, амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), тимолової проби, лужної фосфатази, глюкози крові, креатиніну. При перебуванні у стаціонарі АТ хворим вимірювали щодня, в умовах поліклініки – перші три місяці – 1 раз на два тижні, у подальшому – щомісячно. Крім цього, хворому видавали щоденник, куди заносили показники АТ при вимірюванні вранці і ввечері.

Пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ на апараті ВАТ 41-1, фірма ТОВ «Кс-техно» (Україна), і визначали такі показники: систолічний артеріальний тиск (САТ), САТ за добу, індекс САТ за добу, діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), ДАТ за добу, індекс ДАТ за добу, величина ранкового підйому САТ, величина ранкового підйому ДАТ, швидкість ранкового підйому САТ, швидкість ранкового підйому ДАТ. Добовий профіль із встановленням добових типів: *dipper*, *non-dipper*, *night-peaker*, *over-dipper*.

Статистичну обробку даних виконано на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм Microsoft Excel 97. Достовірність різниці оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Різниця вважалася достовірною при рівні ймовірності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Через 6 місяців від початку лікування у I групі хворих відмічено покращення загального самопочуття, зменшення болю у ділянці серця та покращення сну ($p < 0,05$). За даними візуальної аналогової шкали (ВАШ) самопочуття в I групі покращилось у 36,1% пацієнтів, в II групі – лише у 27,8%. Зменшення головного болю відмічали хворі обох груп – 37,1% та 42,2% відповідно. Проте зменшення болю у ділянці серця відмічали більшість пацієнтів, які додатково отримували тіотриазолін (51%), на відміну від пацієнтів II групи,

Таблиця. Величина та швидкість ранкового підйому артеріального тиску у досліджуваних групах

Показник	Середнє арифметичне по групах (довірчий інтервал 95%)			
	I група		II група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Величина ранкового підйому САТ, мм рт.ст.	47,7 (45,7–49,7)	29,7 (25,3–34,2)* †	47,4 (44,7–50,2)	39,4 (34,6–44,3)*
Величина ранкового підйому ДАТ, мм рт.ст.	36,8 (32,4–41,1)	23,8 (20,3–27,2) †	36,5 (32,5–40,5)	29,9 (32,5–40,5)*
Швидкість ранкового підйому САТ, мм рт.ст./год	33,1 (30,8–35,3)	20,5 (18,1–22,8)* †	33,2 (30,3–36,1)	26,1 (23,2–28,9)*
Швидкість ранкового підйому ДАТ, мм рт.ст./год	22,7 (20,4–25,1)	16,2 (14,6–17,7)* †	22,3 (20,6–24,0)	19,0 (17,7–20,4)

Примітка: * – достовірність різниці показників до та після лікування ($p < 0,05$); † – достовірність різниці показників при застосуванні тіотриазоліну порівняно з іншою групою; САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

де тільки у 41% пацієнтів після проведеного лікування відмічалось зменшення болю. Також 71% пацієнтів з I групи відмічали покращення сну, в той час як у II групі – лише 64%.

Антигіпертензивне лікування було ефективним у всіх групах хворих. При дослідженні величини офісного АТ не зафіксовано статистичної різниці між групами після лікування. Відмічено зменшення АТ до та після лікування у I групі: САТ – на 13,5 мм рт.ст., ДАТ – на 15,4 мм рт.ст. ($p > 0,05$); у II групі: САТ – на 11,5 мм рт.ст., ДАТ – на 12,7 мм рт.ст. ($p > 0,05$). За результатами аналізу щодо досягнення цільових рівнів АТ – істотних відмінностей між групами щодо досягнення рівня АТ 140/90 мм рт.ст. виявлено не було, проте у I групі, тобто при застосуванні у схемі комплексної терапії тіотриазоліну, кількість таких хворих була більшою (I група – 87%, II група – 74%). Також виявлено достовірно більшу частку пацієнтів ($p < 0,05$), які досягли рівня АТ 130/80 мм рт.ст. у I групі порівняно з II групою (I група – 21%, II група – 2%). Це свідчить про більш високу ефективність комбінованої терапії (лізиноприл і гідрохлоротіазид) при їх сумісному застосуванні з тіотриазоліном.

Недостатнє зниження АТ в нічний час (до 10%) – «*non-dipper*» – потенційно небезпечно як фактор кардіальних та церебральних ускладнень, тому зменшення кількості пацієнтів, які відносяться до цього типу, свідчило про позитивний вплив терапії на рівень АТ. Комбінація тіотриазоліну з лізиноприлом зумовлює формування більш фізіологічного типу добового профілю АТ. Під впливом лікування кількість хворих з найбільш сприятливим профілем АТ типу «*dipper*» (зниження рівня нічного АТ від 10% до 22%) збільшилась у I групі на 20%, в той час як у II – на 9%. Кількість пацієнтів типу «*non-dipper*» в I групі зменшилась на 28%, а в II – на 9% ($p < 0,05$).

Серцево-судинні ускладнення АГ найбільш часто виникають у ранкові години. Ранковий підйом АТ є незалежним фактором, який впливає на розвиток ускладнень органів-мішеней. Так, частота мозкових та судинних «катастроф» вище у пацієнтів з ранковим підйомом АТ. Встановлено, що ранковий підйом САТ на 10 мм рт.ст. збільшує ризик виникнення інсульту на 25% [7]. Проведений аналіз зміни величини ранкового підйому АТ у досліджуваних групах хворих показав, що у пацієнтів I групи величина САТ зменшилась на 18,0 мм рт.ст., а величина ДАТ – на 13,0 мм рт.ст. Швидкість ран-

кового підйому САТ знизилася на 12,6 мм рт.ст./год, швидкість ранкового підйому ДАТ – на 6,6 мм рт.ст./год. Величина зниження ранкового підйому АТ у II групі становила: для САТ – 8,0 мм рт.ст., для ДАТ – 6,6 мм рт.ст. Швидкість ранкового підйому знизилася для САТ на 7,1 мм рт.ст./год, для ДАТ – на 3,3 мм рт.ст./год. Таким чином, застосування тіотриазоліну в комплексній терапії ГХ забезпечує додаткове зниження величини та швидкості ранкового підйому САТ та ДАТ (таблиця).

Висновки

1. Антигіпертензивна терапія суттєво не впливала на добовий профіль АТ, в той час як додавання тіотриазоліну до складу комплексної терапії сприяло збільшенню числа пацієнтів з фізіологічним типом профілю АТ «*dipper*» на 20%.
2. Тіотриазолін підвищує ефективність антигіпертензивної терапії щодо зниження показників ранкового підйому АТ. Завдяки застосуванню даного препарату величина та швидкість ранкового підйому АТ 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.

Список використаної літератури

1. 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.
2. Єна 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.
3. 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.
4. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевасією 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.
5. Оценка эффективности тіотриазоліна по данным тредмил-теста в комплексном лечении больных со стабильными формами ишемической болезни сердца / Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Сапожниченко Л.В. [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2011. – №13–14. – С. 6–9.
6. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка і аналіз / Коваленко В.М., Корнацький В.М. [та ін.] / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К.: «СПД ФО «Коломіцин В.Ю.», 2008. – 238 с.
7. Сиренко Ю.М. Досвід лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією за допомогою вітчизняних ліків / Ю.М. Сиренко, Г.Д. Радченко, І.М. Марцовенко // Укр. кардіол. журн. – 2010. – №1. – С. 27–37.
8. Сравнительная эффективность тіотриазоліна и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса: результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования / Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Михеева К.В., Рековец О.Л. // Новости медицины и фармации. – 2011. – №17. – С. 6–9.
9. Mancía G. What changes we may expect in 2010 hypertension diagnosis and management: Insights from European update document / G. Mancía, G. Grassi // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2010. – Vol. 8, №6. – P. 788–791.

Резюме

Изменения артериального давления под влиянием тіотриазоліна в комплексной терапии больных гипертонической болезнью

М.И. Загородний

Обследовано 78 пациентов с гипертонической болезнью II стадии. Методом случайного (рандомизированного) отбора больные были разделены на две группы. Пациентам первой группы был назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) лизиноприл совместно с метаболитическим препаратом тіотриазоліном; во вторую группу были включены пациенты, которые получали лизиноприл. Фармакотерапию данными препаратами проводили на протяжении 6 месяцев. По результатам совместного применения лизиноприла и тіотриазоліна было выявлено, что применение в составе терапии тіотриазоліна позволило большему количеству пациентов достичь целевого уровня артериального давления (АД) и уменьшить показатели утреннего подъема АД.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, лизиноприл, тіотриазолін, *dipper*, *non-dipper*, утренний подъем артериального давления

Summary

The Changes in Blood Pressure Under the Influence of Thiotriazoline in the Treatment of Patients with Arterial Hypertension

M.I. Zagorodniy

78 patients with the arterial hypertension of the II stage were examine. Using the randomization method the patients were dividing on the two groups. The first group composes the patients, which were prescribed ACE inhibitor lisinopril together with metabolic medication thiotriazoline, in the second group were included the patients which take the lisinopril. Pharmacotherapy of the current medications was done during the six months. Combine use of the lisinopril and thiotriazoline more evident increase the amount of the patients with physiological profile of the blood pressure and decrease the indexes of the morning physiologic thiotriazoline type of daily type of arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, lisinopril, thiotriazoline, *dipper*, *non-dipper*, morning elevation of blood pressure