

УДК 616.12 – 008.331.1– 08

**ТІОТРИАЗОЛІН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЗНАКАМИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (рандомізоване дослідження)****Фатула М.І., Ганич О.М., Ганич О.Т., Загородний М.І., Петрик І.М., Балаба В.В., Павлик Є.С., Феделеш З.Е., Ганич Т.М., Ігнатко Я.І.***Ужгородський національний університет, Науково-дослідний інститут фітотерапії, м. Ужгород; Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ; Ужгородська центральна міська клінічна лікарня, м. Ужгород*

52 patients with arterial hypertension II complicated by chronic heart failure II-IV (NYHA classification) have been treated with thyotriazolone during 6 weeks on the background of basic hypotensive therapy ( $\beta$ -blockators, APF-inhibitors, diuretics). It was stated that including of thyotriazolone to the treating complex of patients with arterial hypertension II improved the hemodynamic features in comparison with patients treated without thyotriazolone – the stroke volume, ejection fraction evidently increased, chronic heart failure symptoms (tachycardia, oedema etc.) decreased. It testifies the improving of meth-abolic changes in myocardium under the influence of thyotriazolone.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, тіотриазолін, гемодинамічні показники

**Вступ.** Незважаючи на успіхи в лікуванні артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності, досягнуті сучасною кардіологією за останній період, надалі триває активний пошук лікарських засобів, які здатні вплинути на різноманітні патофізіологічні механізми формування цих станів.

З 90-х років минулого століття при лікуванні хворих із різними захворюваннями почали використовувати оригінальний вітчизняний препарат тіотриазолін. Даний медикамент володіє антиоксидантною, мембраностабілізуючою, протишемічною, антиаритмічною, імуномодулюючою, протизапальною та стимулюючою регенерацію клітин дією [5, 6, 8, 9].

Тіотриазолін є оптимальним препаратом для міокардиальної цитопroteкції, оскільки підвищує

енергетичний метаболізм у серці за рахунок активації гліколітичних шляхів утворення АТФ, суттєво зменшує утворення активних форм кисню, перешкоджає апоптозу клітин, сприяє збільшенню ефективності традиційної терапії як на початкових, так і в наступних стадіях розвитку гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності [1, 7].

В останнє десятиліття тіотриазолін широко використовується при хронічних гепатитах та цирозах печінки [3, 5].

Водночас для лікування хворих на артеріальну гіпертензію, ускладнену хронічною серцевою недостатністю, тіотриазолін використовують недостатньо [2, 4, 7].

**Мета дослідження** – вивчити вплив тіотриазоліну на перебіг артеріальної гіпертензії з ознаками

хронічної серцевої недостатності при комбінованій гіпотензивній терапії.

**Матеріал і методи.** В умовах кардіологічного відділення Ужгородської центральної міської клінічної лікарні обстежено 78 хворих на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності (I – III функціональний клас).

У відповідності до мети дослідження хворі рандомізовані на дві групи. Основну групу становили 52 хворі, які разом із базовими гіпотензивними препаратами отримували тіотриазолін. Контрольну групу хворих склали 26 чоловік, які отримували тільки препарати базової гіпотензивної терапії:  $\beta$ -адреноблокатори (метопролол, бісопролол), інгібітори АПФ (еналаприл, ліротон), діуретики (гіпотіазид). Вік хворих коливався в межах 45–70 років. Обидві групи були однакові за віком і статтю.

Дозу тіотриазоліну призначали в залежності від індексу маси тіла (ІМТ). При ІМТ 18–24 доза препарату становила 0,1 г 3 рази в день, при ІМТ 25 і вище дозу препарату збільшували до 0,2 г 3 рази в день. Курс лікування тривав 6 тижнів. Дослідження було рандомізоване, тобто процедура забезпечувала випадковий розподіл хворих в основну або контрольну групу.

Класифікацію артеріальної гіпертензії подано у відповідності до вимог наказу МОЗ України № 54 від 14.02.2002 р., стадію (функціональний клас – ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН) – за класифікацією NYHA.

Хворому до початку лікування та після проведеного курсу лікування проводили загальний аналіз крові, сечі, біохімічні дослідження крові, які включали визначення ліпідного спектра, згортувальної системи, креатиніну, печінкові проби (білірубін, аланінамінотрансферазу, аспартатамінотрансферазу тощо).

При проведенні курсу лікування хворим щодня вимірювався систолічний та діастолічний (САТ, ДАТ) артеріальний тиск.

За допомогою ехокардіоскопії до початку лікування та після визначали ударний об'єм крові (УО), хвилинний об'єм крові (ХОК), фракцію викиду (ФВ), кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний об'єм крові (КСО) лівого шлуночка, товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки в діастолі (МШП).

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено на персональному комп'ютері з визначенням двовибіркового (для порівняння показників у різних клінічних групах), а також парного (для аналізу динаміки отриманих параметрів) критерію t-Стьюдента за програмою EXCEL 5.0 (Microsoft USA). Різниця вважалася достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Із даних таблиці 1 видно, що включення в комплекс лікування хворих на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності тіотриазоліну позитивно впливає на загальний стан, зниження артеріального тиску та покращення інших гемодинамічних показників.

Таблиця 1

Динаміка гемодинамічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності (базова терапія + тіотриазолін)

Показник	Функціональний клас (M $\pm$ m)					
	I, n = 27 хворих		II, n = 17 хворих		III, n = 8 хворих	
	До лікування	Через 6 тижнів	До лікування	Через 6 тижнів	До лікування	Через 6 тижнів
САТ, мм рт. ст.	183 $\pm$ 4	154 $\pm$ 5*	179 $\pm$ 4	150 $\pm$ 6*	187 $\pm$ 4	148 $\pm$ 3*
ДАТ, мм рт. ст.	98 $\pm$ 3	85 $\pm$ 4*	104 $\pm$ 4	90 $\pm$ 3*	103 $\pm$ 2	90 $\pm$ 4*
КДО, мл	62 $\pm$ 6	60 $\pm$ 4**	77 $\pm$ 8	74 $\pm$ 4**	84 $\pm$ 5	80 $\pm$ 6**
КСО, мл	38,4 $\pm$ 5	37,4 $\pm$ 6**	42 $\pm$ 6	38,0 $\pm$ 6**	44,2 $\pm$ 3	40,2 $\pm$ 4**
УО, мл	74 $\pm$ 6	88 $\pm$ 3*	63 $\pm$ 2	74 $\pm$ 3*	57 $\pm$ 3	70 $\pm$ 4*
ХОК, л/хв.	4,8 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,7**	4,2 $\pm$ 0,5	4,0 $\pm$ 0,3**	3,8 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 0,8**
ФВ, %	62,1 $\pm$ 1,7	68,3 $\pm$ 0,8*	55,4 $\pm$ 3	62 $\pm$ 0,8*	44,2 $\pm$ 0,6	55,1 $\pm$ 0,4*
ЗСЛШ, мм	12,7 $\pm$ 0,6	11,9 $\pm$ 0,4**	10,3 $\pm$ 0,6	10,5 $\pm$ 0,7**	9,2 $\pm$ 0,5	9,0 $\pm$ 0,6**
МШП, мм	12,1 $\pm$ 0,4	11,8 $\pm$ 0,5**	10,4 $\pm$ 0,6	10,8 $\pm$ 0,4**	8,8 $\pm$ 0,6	9,2 $\pm$ 0,5**

Примітка: \*  $P < 0,001$  порівняно з початком лікування;

\*\*  $P < 0,1$  порівняно з початком лікування; n – кількість хворих.

Так, САТ у хворих з ФК I після проведеного лікування знизився з 183 $\pm$ 4 мм рт.ст. до 154 $\pm$ 5 мм рт.ст. (або на 15,8 % – тут і далі % подано в таблиці № 3), ФК II – з 179 $\pm$ 4 мм рт.ст. до 150 $\pm$ 6 мм рт.ст. (або на 16,2%), ФК III – з 187 $\pm$ 4 мм рт.ст. до 148 $\pm$ 3 мм рт.ст. (або на 26,4%).

ДАТ знизився у хворих з ФК I з 98 $\pm$ 3 мм рт.ст. до 85 $\pm$  4 мм рт.ст. (або на 13,3%), ФК II – з 104  $\pm$  4 мм рт.ст. до 90  $\pm$  3 мм рт.ст. (або на 13,5%), ФК III – з 103  $\pm$  2 мм рт.ст. до 90 $\pm$  4 мм рт.ст. (або на 12,6%).

Кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка мали тенденцію до зниження, але статистично це не підтверджено (таблиця 1).

Можливо, при більш тривалому застосуванні тіотриазоліну разом з базовою гіпотензивною терапією були б отримані більш достовірні дані.

Ударний об'єм після курсу лікування достовірно збільшився при всіх функціональних класах ХСН (таблиця 1).

Так, при ФК I він збільшився на 18,9%, ФК II – на 17,5%, ФК III – на 22,8% (таблиця 3).

Хвилиний об'єм крові зі збільшенням ФК мав тенденцію до зниження, хоч статистично це не достовірно ( $p < 0,1$ ), а в процентному відношенні це складало при ФК I – 4,2%, ФК II – 4,8%, ФК III – 2,6% (таблиця 3).

Фракція викиду після проведеного курсу лікування достовірно збільшилася ( $p < 0,001$ ) у хворих ФК I–III. В процентному відношенні це становило при ФК I – 10,0%, ФК II – 11,9%, ФК III – 24,6% (таблиця 3).

Товщина задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки після курсу лікування практично не змінилася ( $p < 0,1$ ; таблиця 1).

Таким чином, внаслідок включення тіотриазоліну в комплекс лікування хворих на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками ХСН покращилися показники гемодинаміки, зокрема знизився як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск, збільшилися ударний об'єм лівого шлуночка та фракція викиду.

Практично без змін залишалися кінецьдіастолічний та кінецьсистолический об'єм лівого шлуночка, товщина задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки.

Можливо, тут відіграв роль той фактор, що хворі приймали тіотриазолін недостатньо довго. На нашу думку, курс тіотриазоліну (на фоні базової гіпотензивної терапії) при лікуванні хворих на артеріальну

гіпертензію II стадії з ознаками ХСН необхідно збільшити мінімум до трьох місяців.

Дещо знизився хвилиний об'єм крові як наслідок урідження пульсу під дією  $\beta$ -блокаторів та інгібіторів АПФ.

Отримані у процесі дослідження дані, а також результати інших дослідників [2, 4, 7] показали, що тіотриазолін значно підвищує ефективність базових препаратів, які застосовуються при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію, ускладнену хронічною серцевою недостатністю.

Позитивна дія тіотриазоліну виявилась у більш швидкій нормалізації або значному зменшенні клінічних проявів ХСН (задишки, периферичних набряків тощо) у хворих основної групи порівняно з контрольною, ймовірно, за рахунок оптимізації обмінних процесів у міокарді, зменшення перед- і післянавантаження, покращення кардіогемодинаміки.

Крім того, тіотриазолін підвищив ефективність базових препаратів, які використовувалися для лікування хворих на артеріальну гіпертензію, що проявилось у більш ефективній корекції артеріального тиску та його стабілізації.

У хворих контрольної групи (таблиця 2) після базової гіпотензивної терапії достовірно знизився систолічний та діастолічний тиск ( $p < 0,001$ ), хоча в процентному відношенні ці показники значно нижчі, ніж в основній групі (таблиця 3).

Фракція викиду в цій групі достовірно збільшилася тільки у хворих із ФВ I.

Інші показники (КДО, КСО, ХОК, ЗСЛШ, МШП) після курсу лікування практично не змінилися ( $p < 0,1$ ). Мабуть, 6-тижневий курс базової гіпотензивної терапії недостатній для покращення вказаних показників у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності.

Таблиця 2

Динаміка гемодинамічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності (базова терапія)

Показник	Функціональний клас (M±m)					
	I, n = 11 хворих		II, n = 9 хворих		III, n = 6 хворих	
	До лікування	Через 6 тижнів	До лікування	Через 6 тижнів	До лікування	Через 6 тижнів
САТ, мм рт. ст.	185 ± 3	174 ± 2*	180 ± 2	166 ± 2*	176 ± 3	164 ± 4*
ДАТ, мм рт. ст.	98 ± 4	90 ± 3*	110 ± 3	102 ± 3*	115 ± 2	109 ± 4*
КДО, мл	58 ± 3	57 ± 5**	74 ± 2	72 ± 4**	88 ± 3	84 ± 2**
КСО, мл	38 ± 3	36 ± 4**	42 ± 2	40 ± 4**	46 ± 2	44 ± 6**
УО, мл	67,4 ± 5	68,6 ± 3**	57,8 ± 5	59,2 ± 4**	48,3 ± 2	49,0 ± 4**
ХОК, л/хв.	4,6 ± 0,7	4,2 ± 0,5**	4,1 ± 0,3	3,8 ± 0,5**	3,7 ± 0,3	3,5 ± 0,7**
ФВ, %	63,4 ± 2,4	66,8 ± 2,0*	54,8 ± 3,6	55,3 ± 2,1**	42,2 ± 4,5	44,2 ± 3,1**
ЗСЛШ, мм	12,4 ± 0,5	11,9 ± 0,6**	10,3 ± 0,7	9,5 ± 0,7**	9,1 ± 0,5	8,5 ± 0,7**
МШП, мм	11,8 ± 0,6	10,9 ± 0,4**	9,9 ± 0,5	10,2 ± 0,6**	9,2 ± 0,4	9,8 ± 0,5**

Примітка:

\*  $P < 0,001$  порівняно з початком лікування; \*\*  $P < 0,1$  порівняно з початком лікування. n – кількість хворих.

Зниження або збільшення показників геодинаміки в основній та контрольній групі у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності (%)

Показник	Функціональний клас					
	I		II		III	
	група спостереження		група спостереження		група спостереження	
	основна	контрольна	основна	контрольна	основна	контрольна
САТ, мм рт. ст.	- 15,8	- 5,9	- 16,2	- 7,8	- 26,4	- 6,8
ДАТ, мм рт. ст.	- 13,3	- 8,2	- 13,5	- 7,3	- 12,6	- 5,2
КДО, мл	- 4,8	- 1,7	- 6,4	- 2,7	- 4,8	- 4,5
КСО, мл	- 2,6	- 5,3	- 9,5	- 4,8	- 9,1	- 4,3
УО, мл	+ 18,9	+ 1,8	+ 17,5	+ 2,4	+ 22,8	+ 2,1
ХОК, л/хв.	- 4,2	- 8,7	- 4,8	- 7,3	- 2,6	- 5,4
ФВ, %	+ 10,0	+ 5,4	+ 11,9	+ 1,0	+ 24,6	+ 4,7
ЗСЛШ, мм	- 6,3	- 4,0	- 1,9	- 7,8	- 2,2	- 6,6
МШП, мм	- 2,5	- 7,6	+ 3,8	+ 3,0	+ 4,5	+ 6,5

Примітка:

- + збільшення показника після курсу лікування;
- зменшення показника після курсу лікування.

**Висновки.** 1. У хворих на артеріальну гіпертензію II стадії мають місце порушення гемодинаміки, вираженість яких залежить від стадії хронічної серцевої недостатності.

2. При включенні тіотриазоліну в комплекс лікування хворих на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності помітно покращуються показники гемодинаміки порівняно з хворими, яким тіотриазолін не призначався, що, в свою чергу, непрямо вказує на покращення метаболічних змін у міокарді.

3. Тіотриазолін може бути включений у комплекс лікування хворих на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності.

**Перспективи роботи.**

Тіотриазолін призначається хворим на артеріальну гіпертензію II стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності по 0,1-0,2 г (в залежності від ІМТ) 3 рази в день протягом шести тижнів.

У процесі курсового лікування тіотриазолін створює умови для посилення гіпстензивної дії базових препаратів, які застосовуються для лікування хворих на артеріальну гіпертензію.

Перспективним є більш довготривале застосування тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію II-III стадії з ознаками хронічної серцевої недостатності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Візир В.А., Волошина І.М., Волошин М.А., Мазур І.А., Беленічев І.Ф. Метаболічні кардіопротектори: фармакологічні властивості та застосування в клінічній практиці// Здоров'я України.- 2006.- № 18 (151).- С. 40-41.
2. Дейнега В.Г., Мамедов А.М., Шапран Н.Ф., Кондратенко Л.В., Дейнега І.В. Применение титотриазолина и прерывистой нормобарической гипоксии при лечении больных ИБС с артериальной гипертензией// Новости медицины и фармации в Украине.- 2004.- № 6.- С. 8.
3. Дрововоз С.М., Сальникова С.І. Механізм гепатозахисної дії тіотриазоліну// Новости медицины и фармации в Украине.- 2004.- № 7.- С. 3.
4. Кашля В.И., Дмитрієва С.М., Зеленська Л.М., Пузик С.Г., Щєблїкіна Н.К. Роль тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю, що обумовлена артеріальною гіпертензією// Здоров'я України.- 2003.- № 4.- С.44-46.
5. Мазур І.А., Волошин Н.А., Чекман І.С., Зименский Б.С., Стец В.Р. Тіотриазолін: фармакологіческие аспекти и клиническое применение. - Запорожье, 2005. - 160 с.
6. Мазур І.А., Волошин М.А., Чекман І.С. Клиническое применение титотриазолина в терапии// Сучасна гастроентерологія.- 2006.- № 1.- С.71-74.
7. Пузик С.Г. Тіотриазолін в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности, обусловленной артериальной гипертензией //Здоров'я України.- 2003.- № 2.- С.46-48.
8. Cargnoni A., Pasini E., Cecconi C. et al. Insight into cytoprotection with methabolic agents// Eur. Heart J.- 1999.- Vol. 1.- P. 40-48.
9. Dhalla N.S., Temsah R.M., Netticadan T. Role of oxydative stress in cardiovascular disease// J. Hypertension.- 2000.- Vol. 18.- P. 655-673.

**SUMMARY****THYOTRIASOLINE IN COMPLEX TREATING OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH CHRONIC HEART FAILURE SYMPTOMS****Fatula M.I., Hanych O.M., Hanych O.T., Zahorodnyj M.I., Petrik I.M., Balaba V.V., Paviyk E.S., Fedelesh Z.E., Hanych T.M., Ilnatko J.I.**

52 patients with arterial hypertension II complicated by chronic heart failure II-IV (NYHA classification) have been treated with thyotriasoline during 6 weeks on the background of basic hypotensive therapy ( $\beta$ -blockators, APF-inhibitors, diuretics). It was stated that including of thyotriasoline to the treating complex of patients with arterial hypertension II improved the hemodynamic features in comparison with patients treated without thyotriasoline – the stroke volume, ejection fraction evidently increased, chronic heart failure symptoms (tachycardia, oedema etc.) decreased. It testifies the improving of metabolic changes in myocardium under the influence of thyotriasoline.

**Key words:** arterial hypertension, thyotriasoline, hemodynamic measures