

УДК 616.12-008.315+616.379-008.64+616.12-008.331.1+577.115+615.22

ОПТИМІЗАЦІЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ГЛУТАРГІНОМ І ТІОТРИАЗОЛІНОМ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

І.Г. Купновицька, Р.І. Белегай

Івано-Франківський державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, метаболічний синдром Х, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, азоту оксид, інсулінорезистентність, глутаргін, тіотриазолін.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — наслідок багатьох серцево-судинних захворювань (ССЗ) як запальної, так і незапальної природи, одна з головних причин втрати працездатності і скорочення тривалості життя населення розвинених країн. ХСН — патологічний процес, в розвитку якого велике значення мають як нейрогуморальні й метаболічні, так і гемодинамічні чинники [6]. Одним з чинників ризику розвитку ССЗ, зокрема й ХСН, є метаболічний синдром (МС) [1, 6, 18]. МС — це симптомокомплекс, який включає інсулінорезистентність (ІР), хронічну компенсаторну гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози та/або цукровий діабет (ЦД) 2 типу, підвищення маси тіла або ожиріння з відкладанням жирової тканини в абдомінальній ділянці, низький рівень ліпопротеїдів високої щільності, гіпертригліцеридемію, високий рівень ліпопротеїдів низької щільності, схильність до тромбоутворення, гіперурикемію та мікроальбумінурію [12].

Проаналізувавши дані літератури та враховуючи потреби клінічної практики, проведено дослідження, мета якого полягала у підвищенні ефективності лікування пацієнтів з ознаками МС та виявами ХСН. Для оптимізації терапії обрали вітчизняні метаболічні препарати — тіотриазолін та глутаргін. Тіотриазолін володіє антиоксидантною, мембраностабілізуючою, антиаритмічною, імуномодулювальною, протизапальною дією, крім того стимулює регенерацію клітин [13, 14]. Глутаргін — лікарський засіб із широким спектром метаболічних фармакологічних ефектів, серед яких варто виділити антиоксидантний, гіполіпідемічний, гіпоамоніємічний та гепатопротекторний ефекти. Маючи в своєму складі L-аргінін та як донатор азоту оксиду глутаргін може впливати на дисфункцію ендотелію, яка є важливою ланкою в патогенезі розвитку ССЗ [2, 5].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 75 хворих обох статей із артеріальною гіпертензією (АГ), ускладненою ХСН та 15 здорових людей (середній вік $55,7 \pm 6,28$ року). Основну групу (ОГ) становили 50 хворих із АГ з ознаками МС (верифіковано згідно з критеріями АТР ІІ, 2001), яких розподілили на дві рівночисельні групи. Пацієнтам І групи було призначено традиційну терапію ХСН (інгібітор АПФ та β -адреноблокатор в індивідуально підібраних дозах, діуретик, в разі потреби — серцеві глікозиди), хворі ІІ групи приймали додатково глутаргін (0,75 г/добу) та тіотриазолін (0,3 г/добу). До контрольної групи (КГ) увійшли 25 осіб без МС, рівнозначні за віком, статтю й перебігом АГ та ХСН. Для власних нормативних показників обстежено 15 практично здорових осіб такого ж віку і статі.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, оцінювали серцеву недостатність за шкалою ШОКС [3]. Ліпідний спектр крові — рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) — визначали ферментативним методом з використанням наборів Lachema, глюкози натще — глюкозооксидазним методом [8]. Показники синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) вивчали шляхом визначення вмісту середньомолекулярних пептидів (СМП) в сироватці крові за методом Г.І. Габризяна [7], вміст первинних продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів (ДК) у плазмі крові — спектрофотометрично [3], кількість кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА) — за тестом з 2-тіобарбітуровою кислотою [11]. Стан антиоксидантного захисту (АОЗ) вивчали, визначаючи активність церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові за методом Г.А. Бабенка (1968), концентрацію інсуліну (ІПІ) в сироватці крові — за допомогою набору реагентів Insulin Elisa Kit, DRG (США) імунофер-

ментним методом на аналізаторі StatFax 303 Plus (США). Для визначення інсулінорезистентності застосовували індекс НОМА (Homeostasis model assessment), який вираховували за формулою, запропонованою D.R. Matthews [19]:

$$\text{Індекс НОМА} = \text{інсулін крові натще (мОД/мл)} \cdot \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5.$$

Про інсулінорезистентність свідчить рівень НОМА > 2,77 ум. од. [23].

Вміст метаболітів азоту оксиду — нітриту (NO₂) та нітрату (NO₃), та загальний NO в сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів Total NO/NO₂⁻/NO₃⁻ Assay Kit (RDS, Великобританія). Рівень С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів CRP EIA KIT. Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціональний стан лівого шлуночка (ЛШ) оцінювали за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ) відповідно до рекомендацій Американського ехокардіологічного товариства (ASE) [21].

Усі обстеження проводили до лікування та через 2 міс від початку лікування. Ступінь вірогідності

результатів дослідження оцінювали з використанням варіаційно-статистичного методу аналізу за допомогою програми MS Excel. Результати вважалися вірогідними, якщо коефіцієнт вірогідності був меншим або дорівнював 0,05, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

З табл. 1 видно, що у хворих КГ показники маси тіла, індексу Кетле й окружності талії достовірно не відрізнялися від значень у здорових осіб. У пацієнтів з МС антропометричні вимірювання засвідчили зростання маси тіла порівняно зі здоровими людьми і КГ майже в 1,5 разу (P < 0,05), збільшення ІМТ — на 41%. Окружність талії порівняно з практично здоровими та КГ збільшилася на 26,7 і 22,7 см в I групі та на 25,94 і 21,84 см у хворих II групи відповідно.

Виявлено такі особливості показників ліпідного й вуглеводного обмінів у пацієнтів обох груп (табл. 2): зростання рівня ЗХС крові порівняно з показниками здорових осіб у пацієнтів як КГ ((5,21 ± 0,06) ммоль/л), так і ОГ ((6,23 ± 0,07) ммоль/л),

Таблиця 1. Показники антропометричного дослідження у хворих КГ і ОГ

Показник	Здорові (n = 15)	КГ (n = 25)	ОГ	
			I група (n = 25)	II група (n = 25)
Маса тіла, кг	68,13 ± 4,95	69,09 ± 3,21	98,48 ± 5,97 ^{1,2}	90,08 ± 2,8 ^{1,2}
ІМТ, кг/м ²	22,92 ± 0,33	23,04 ± 1,18	32,84 ± 0,98 ^{1,2}	32,28 ± 1,04 ^{1,2}
Окружність талії, см	87,3 ± 1,18	91,4 ± 8,71	114,07 ± 7,9 ^{1,2}	113,24 ± 7,9 ^{1,2}

Примітка. ¹ Різниця вірогідна порівняно з показниками здорових осіб, P < 0,001;

² різниця вірогідна порівняно з показниками контрольної групи, P < 0,001.

Таблиця 2. Вплив комбінованої терапії тіотриазоліном і глутаргіном на показники ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на ХСН з ознаками МС

Показник	Здорові (n = 15)	ФК ХСН	КГ (n = 25)	ОГ			
				I група		II група	
				До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
ЗХС, ммоль/л	4,1 ± 0,11	II	5,22 ± 0,07 ¹	6,19 ± 0,06 ^{1,2}	6,0 ± 0,05	6,22 ± 0,06 ^{1,2}	4,78 ± 0,06 ^{3,4}
		III	5,29 ± 0,06 ¹	6,32 ± 0,08 ^{1,2}	6,19 ± 0,06	6,38 ± 0,07 ^{1,2}	5,09 ± 0,06 ^{3,4}
		IV	5,11 ± 0,05 ¹	6,10 ± 0,09 ^{1,2}	5,96 ± 0,08	6,16 ± 0,09 ^{1,2}	5,53 ± 0,06 ^{3,4}
ТГ, ммоль/л	1,05 ± 0,18	II	1,44 ± 0,03 ¹	1,85 ± 0,02 ^{1,2}	1,82 ± 0,03	1,89 ± 0,02 ^{1,2}	1,58 ± 0,01 ^{3,4}
		III	1,48 ± 0,02 ¹	1,90 ± 0,02 ^{1,2}	1,88 ± 0,02	1,92 ± 0,01 ^{1,2}	1,72 ± 0,03 ^{3,4}
		IV	1,43 ± 0,02 ¹	1,82 ± 0,02 ^{1,2}	1,80 ± 0,01	1,86 ± 0,02 ^{1,2}	1,72 ± 0,01 ^{3,4}
ГЛ, ммоль/л	5,1 ± 0,25	II	5,21 ± 0,24 ¹	7,35 ± 0,27 ^{1,2}	7,26 ± 0,21	7,49 ± 0,14 ^{1,2}	7,32 ± 0,14
		III	5,31 ± 0,18 ¹	7,61 ± 0,25 ^{1,2}	7,35 ± 0,24	7,68 ± 0,15 ^{1,2}	7,52 ± 0,15
		IV	5,49 ± 0,13 ¹	7,49 ± 0,21 ^{1,2}	7,46 ± 0,18	7,48 ± 0,12 ^{1,2}	7,37 ± 0,13
ІРІ, мкОД/мл	7,8 ± 0,6	II	6,10 ± 0,49	9,96 ± 0,16 ^{1,2}	9,80 ± 0,20	10,14 ± 0,35 ^{1,2}	9,00 ± 0,31 ³
		III	9,48 ± 0,28 ¹	12,30 ± 0,68 ^{1,2}	11,92 ± 0,68	12,78 ± 0,59 ^{1,2}	11,82 ± 0,60 ³
		IV	10,50 ± 0,30 ¹	16,3 ± 0,5 ^{1,2}	16,1 ± 0,2	16,5 ± 0,5 ^{1,2}	15,40 ± 0,30 ³
Індекс НОМА, ум. од.	1,64 ± 0,1	II	1,31 ± 0,08	3,01 ± 0,08 ^{1,2}	2,59 ± 0,11	3,23 ± 0,19 ^{1,2}	2,80 ± 0,17
		III	2,03 ± 0,06	3,88 ± 0,23 ^{1,2}	3,84 ± 0,22	4,14 ± 0,29 ^{1,2}	3,86 ± 0,30
		IV	2,5 ± 0,20	5,3 ± 0,30 ^{1,2}	5,4 ± 0,20	5,4 ± 0,30 ^{1,2}	5,10 ± 0,20

Примітка. ¹ Різниця вірогідна порівняно з показниками здорових осіб, P < 0,001;

² різниця вірогідна порівняно з показниками контрольної групи, P < 0,001;

³ різниця вірогідна порівняно з показниками в групі до лікування, P < 0,05;

⁴ різниця вірогідна порівняно з показниками I групи після лікування, P < 0,05.

проте ці показники у хворих із АГ були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів із МС ($P < 0,05$). Показник рівня ТГ у КГ становив ($1,45 \pm 0,03$) ммоль/л, в ОГ — ($1,88 \pm 0,02$) ммоль/л та був відповідно у 1,38 і 1,78 рази вищим, ніж у здорових ($P < 0,05$). Слід зазначити, що різниця показників ТГ була вірогідною між особами КГ та ОГ.

Рівень глюкози плазми крові у пацієнтів КГ достовірно не відрізнявся від показника здорових людей, а у хворих ОГ значення її були у 1,5 рази вищими і становили ($7,52 \pm 0,18$) ммоль/л ($P < 0,05$); вірогідно також відрізнялися ці показники у хворих КГ та ОГ. Рівень інсуліну в пацієнтів КГ становив ($8,69 \pm 0,33$) мкОд/мл та достовірно не відрізнявся від показників здорових осіб, у хворих ОГ він дорівнював ($13,00 \pm 0,42$) мкОд/мл, що майже на 50% ($P < 0,001$) вище, ніж в осіб без ознак МС. Індекс НОМА в осіб КГ не відрізнявся від такого у здорових людей і становив ($1,94 \pm 0,11$) ум. од., в ОГ — ($4,16 \pm 0,27$) ум. од., що в 2,5 рази більше від значення здорових осіб та в 2 рази більше від показників КГ. Слід зазначити, що зі зростанням ФК ХСН спостерігається вірогідне ступінчасте зростання цих значень.

Оксидантний стрес значною мірою є зв'язною ланкою між нейрогормональною активацією та каскадом імунозапальних реакцій при ХСН, ваго-

ним індуктором апоптозу кардіоміоцитів, який потрібно розглядати як патофізіологічний маркер малозворотності процесу ремоделювання серця при ХСН. В його розвитку безпосередню участь беруть продукти неповного окиснення — вільні радикали, які утворюються у великій кількості в наслідок тканинної гіпоксії [6].

З табл. 3 видно, що прогресування ХСН у пацієнтів II—III ФК супроводжується вірогідним збільшенням у сироватці крові вмісту ДК і МДА. Ці дані узгоджуються з результатами інших дослідників та свідчать про активність симпато-адреналової системи при ХСН, оскільки збільшення вмісту катехоламінів призводить до активації вільнорадикального окиснення [6, 10]. Однак у хворих з вираженою серцевою декомпенсацією (IV ФК) кількість продуктів ПОЛ, як на початковому, так і в кінцевому рівнях оксидації, зменшується, не досягаючи значень здорових людей. Очевидно, це можна пояснити виснаженням плазмових субстратів ПОЛ, потрібних для його утворення [17]. На це також вказує тенденція до зростання ДК та МДА після проведеного лікування у цій групі хворих.

У функціонуванні АОЗ важливу роль відіграє церулоплазмін, який здатний окиснювати прооксидантне залізо в тривалентне, зумовлюючи зниження активних метаболітів кисню або дисмута-

Таблиця 3. Динаміка показників перикисного окиснення ліпідів та ендогенної інтоксикації у хворих з ХСН та ознаками МС під впливом комбінованої терапії тіотриазоліном і глутаргіном

Показник	Здорові (n = 15)	ФК ХСН	КГ (n = 25)	ОГ			
				I група		II група	
				До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
ДК, ммоль/мл	1,27 ± 0,09	II	2,67 ± 0,06 ¹	3,18 ± 0,09 ^{1,2}	2,94 ± 0,09	3,19 ± 0,06 ^{1,2}	1,95 ± 0,06 ^{3,4}
		III	2,46 ± 0,05 ¹	2,79 ± 0,06 ^{1,2}	2,50 ± 0,07	2,80 ± 0,04 ^{1,2}	1,70 ± 0,04 ^{3,4}
		IV	1,95 ± 0,03 ¹	1,78 ± 0,04 ^{1,2}	1,75 ± 0,04	1,77 ± 0,03 ^{1,2}	1,83 ± 0,04
МДА, ммоль/мл	2,28 ± 0,11	II	3,97 ± 0,05 ¹	5,96 ± 0,04 ^{1,2}	5,46 ± 0,05	6,00 ± 0,06 ^{1,2}	3,86 ± 0,08 ^{3,4}
		III	4,29 ± 0,02 ¹	7,88 ± 0,06 ^{1,2}	7,08 ± 0,07	7,89 ± 0,04 ^{1,2}	5,41 ± 0,05 ^{3,4}
		IV	3,65 ± 0,07 ¹	5,64 ± 0,08 ^{1,2}	5,67 ± 0,08	5,69 ± 0,03 ^{1,2}	5,85 ± 0,08
ЦП, ум.од.	25,59 ± 0,51	II	28,45 ± 0,52 ¹	38,23 ± 0,98 ^{1,2}	35,77 ± 1,12	38,53 ± 0,42 ^{1,2}	28,02 ± 0,33 ^{3,4}
		III	32,29 ± 0,49 ¹	47,22 ± 1,41 ^{1,2}	45,08 ± 1,48	47,47 ± 0,47 ^{1,2}	34,61 ± 0,37 ^{3,4}
		IV	26,47 ± 0,47	29,63 ± 0,70 ^{1,2}	28,40 ± 0,72	29,63 ± 0,70 ^{1,2}	34,39 ± 0,68 ^{3,4}
СМП ₂₅₄	0,202 ± 0,01	II	0,302 ± 0,002 ¹	0,317 ± 0,001 ^{1,2}	0,301 ± 0,001 ³	0,316 ± 0,001 ^{1,2}	0,218 ± 0,001 ^{3,4}
		III	0,310 ± 0,002 ¹	0,340 ± 0,001 ^{1,2}	0,322 ± 0,001 ³	0,339 ± 0,001 ^{1,2}	0,236 ± 0,001 ^{3,4}
		IV	0,315 ± 0,001 ¹	0,368 ± 0,001 ^{1,2}	0,361 ± 0,002 ³	0,369 ± 0,001 ^{1,2}	0,253 ± 0,001 ^{3,4}
СМП ₂₈₀	0,274 ± 0,01	II	0,406 ± 0,003 ¹	0,412 ± 0,001 ^{1,2}	0,395 ± 0,002 ³	0,414 ± 0,001 ^{1,2}	0,296 ± 0,002 ^{3,4}
		III	0,414 ± 0,002 ¹	0,416 ± 0,001 ^{1,2}	0,396 ± 0,001 ³	0,415 ± 0,001 ^{1,2}	0,295 ± 0,001 ^{3,4}
		IV	0,416 ± 0,002 ¹	0,420 ± 0,001 ^{1,2}	0,412 ± 0,001 ³	0,418 ± 0,001 ^{1,2}	0,292 ± 0,001 ^{3,4}
НПІ	1,36 ± 0,01	II	1,35 ± 0,003	1,30 ± 0,005 ^{1,2}	1,31 ± 0,007	1,31 ± 0,002 ^{1,2}	1,36 ± 0,005 ^{3,4}
		III	1,34 ± 0,004 ¹	1,23 ± 0,004 ^{1,2}	1,23 ± 0,003	1,22 ± 0,003 ^{1,2}	1,25 ± 0,003 ^{3,4}
		IV	1,32 ± 0,004 ¹	1,14 ± 0,003 ^{1,2}	1,14 ± 0,005	1,13 ± 0,003 ^{1,2}	1,15 ± 0,004

Примітка. ¹ Різниця вірогідна порівняно з показниками здорових осіб, $P < 0,001$;

² різниця вірогідна порівняно з показниками контрольної групи, $P < 0,05$;

³ різниця вірогідна порівняно з показниками в групі до лікування, $P < 0,05$;

⁴ різниця вірогідна порівняно з показниками I групи після лікування, $P < 0,05$.

цію його активних форм [15]. Активність ЦП до лікування була підвищеною в усіх групах порівняно зі здоровими особами ($P < 0,05$). Найістотніше зростання активності цього металоферменту виявлено у хворих III ФК (більше як на 80%). У пацієнтів IV ФК спостерігалася тенденція до нормалізації показників ЦП. Це свідчить про те, що дистрофічні зміни при вираженій декомпенсації ХСН зумовлюють порушення процесів білкового синтезу в клітинах ретикулоендотелію, що супроводжується зниженням активності антиоксидантних ферментів у зв'язку з порушенням їхнього синтезу [10].

СЕІ є одним із серйозних ускладнень ЦД, який не має чітко виражених клінічних ознак, однак призводить до порушення метаболізму й функцій багатьох органів і систем [9]. При ХСН із її прогресуванням спостерігається вірогідне збільшення вмісту СМП обох фракцій, що свідчить про наявність СЕІ: так, рівень СМП₂₈₀ як у хворих КГ, так і в ОГ зріс порівняно з показниками здорових осіб на 50% ($P < 0,05$), а значення СМП₂₅₄ збільшилося в 1,5 і 1,7 разу відповідно ($P < 0,05$). Зниження НПП в обох групах пацієнтів свідчить про відносно переважання токсичніших пептидних фракцій СМП. Більше вираженим СЕІ був у пацієнтів з ознаками МС.

У хворих обох груп порівняно зі здоровими особами зареєстровано значне погіршення стану ендотелію, що виявлялося зменшенням синтезу азоту оксиду, особливо в осіб з ХСН, що виникла на ґрунті порушеного обміну речовин. Встановлено, що рівні NO у хворих КГ і ОГ суттєво не відрізнялися між собою і були більше ніж на 60% нижчими, ніж у здорових осіб. Вміст нітриту (NO₂) у пацієнтів КГ становив ($2,67 \pm 0,59$) мкмоль/л і

був нижчим від показника здорових осіб на 17,6%, у ОГ — ($2,21 \pm 0,1$) мкмоль/л і на 31,8% нижчим відповідно ($P < 0,05$).

Запалення відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу, процесах ремоделювання міокарда, розвитку ХСН [16]. У хворих КГ й ОГ виявлено підвищення активності неспецифічного медіатора запалення С-РБ, який має пряму лінійну залежність від ФК ХСН та у 4,6 і 5,8 разу перевищує показники здорових осіб відповідно ($P < 0,05$).

Аналіз впливу терапії на показники ліпідного та вуглеводного обміну засвідчив, що у хворих I і II груп спостерігається зниження вмісту ЗХС, ТГ. Однак у пацієнтів II групи ці зміни були більше вираженими: рівень ЗХС знижувався на 18%, ТГ — на 12%. У хворих I групи концентрація інсуліну, індекс НОМА суттєво не змінювалися, а в II групі визначалася тенденція до їхнього зменшення, що можна пояснити поліпшенням метаболізму азоту оксиду — ключового медіатора дії інсуліну [22]. За двомісячний період лікування в обох групах у пацієнтів з ХСН II—III ФК спостерігалася зменшення кількості як початкових, так і кінцевих продуктів ПОЛ сироватки крові. Проте комбіноване застосування обох метаболітів в комплексній терапії цієї категорії хворих дало ліпший ефект, ніж у хворих I групи, про що свідчить зниження вмісту ДК на 23,89%, а МДА — на 17% ($P < 0,05$). Активність церулоплазміну вірогідно знижувалася у пацієнтів із ХСН II—III ФК, а у хворих IV ФК спостерігалася тенденція до зростання цього показника, що свідчить про стимулювання компенсаторних механізмів АОЗ.

Фармакотерапія метаболітами зменшувала вияви СЕІ, на що вказує зниження вмісту СМП₂₅₄ і

Таблиця 4. Вплив комбінованої терапії тіотриазоліном і глутаргіном на показники метаболізму оксиду азоту та СРБ у хворих з проявами ХСН та МС

Показник	Здорові (n = 15)	ФК ХСН	КГ (n = 25)	ОГ			
				I група (n = 25)		II група (n = 25)	
				До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
NO, мкмоль/л	40,62 ± 2,36	II	33,12 ± 0,96 ¹	29,92 ± 0,12 ^{1,2}	30,64 ± 0,16	30,0 ± 0,42 ^{1,2}	33,48 ± 0,32 ^{3,4}
		III	27,36 ± 0,64 ¹	24,56 ± 0,51 ^{1,2}	24,80 ± 0,55	24,32 ± 0,1 ^{1,2}	26,44 ± 0,10 ^{3,4}
		IV	23,76 ± 0,33 ¹	21,32 ± 0,55 ^{1,2}	21,92 ± 0,51	20,64 ± 0,46 ^{1,2}	22,48 ± 0,28 ³
NO ₂ , мкмоль/л	3,24 ± 0,13	II	3,20 ± 0,13	2,64 ± 0,1 ^{1,2}	2,80 ± 0,06	2,76 ± 0,12 ^{1,2}	3,20 ± 0,15 ^{3,4}
		III	2,56 ± 0,07 ¹	2,16 ± 0,12 ^{1,2}	2,44 ± 0,11	2,12 ± 0,10 ^{1,2}	2,88 ± 0,13 ^{3,4}
		IV	2,24 ± 0,07 ¹	1,84 ± 0,10 ^{1,2}	2,12 ± 0,12	1,80 ± 0,09 ^{1,2}	2,28 ± 0,10 ³
NO ₃ , мкмоль/л	29,92 ± 2,86	II	29,92 ± 0,78	27,28 ± 0,1 ^{1,2}	28,00 ± 0,29	27,60 ± 0,39 ^{1,2}	30,28 ± 0,26 ^{3,4}
		III	24,80 ± 0,58 ¹	22,4 ± 0,40 ^{1,2}	22,36 ± 0,46	22,20 ± 0,1 ^{1,2}	23,56 ± 0,07 ^{3,4}
		IV	21,52 ± 0,4 ¹	19,48 ± 0,46 ^{1,2}	19,80 ± 0,40	18,84 ± 0,37 ^{1,2}	20,20 ± 0,23 ³
С-РБ, мг/дл	1,40 ± 0,09	II	1,34 ± 0,13	1,77 ± 0,05 ^{1,2}	0,75 ± 0,05 ³	1,75 ± 0,01 ^{1,2}	0,45 ± 0,04 ^{3,4}
		III	4,99 ± 0,14 ¹	6,63 ± 0,35 ^{1,2}	4,45 ± 0,17 ³	6,62 ± 0,13 ^{1,2}	2,46 ± 0,09 ^{3,4}
		IV	12,86 ± 0,6 ¹	15,44 ± 0,4 ^{1,2}	9,31 ± 0,45 ³	16,5 ± 0,5 ^{1,2}	8,0 ± 0,17 ^{3,4}

Примітка. ¹ Різниця вірогідна порівняно з показниками здорових осіб, $P < 0,05$;

² різниця вірогідна порівняно з показниками контрольної групи, $P < 0,05$;

³ різниця вірогідна порівняно з показниками в групі до лікування, $P < 0,05$;

⁴ різниця вірогідна порівняно з показниками I групи після лікування, $P < 0,05$.

СМП₂₈₀ у II групі хворих майже на 30%, тоді як у I групі лише на 1,5 і 3,6%. НПІ вірогідно зростав тільки в пацієнтів із ХСН II—III ФК II групи.

Позитивна динаміка спостерігалася і при аналізі показників метаболізму азоту оксиду: вірогідне зростання всіх показників обміну азоту оксиду ($P < 0,05$), як до терапії, так і порівняно з результатами лікування хворих I групи ($P < 0,05$) (табл. 4).

Рівень С-РБ після проведеної фармакотерапії зменшився в обох групах, проте істотніше зниження зареєстровано в пацієнтів II групи — 44% проти 39% в I групі ($P < 0,05$). Слід зазначити, що в пацієнтів з ХСН II ФК в обох групах цей показник нормалізувався.

ВИСНОВКИ

1. Метаболічний синдром у пацієнтів із ХСН, що виникла на ґрунті АГ, ускладнює перебіг серцевої недостатності через виражене порушення ліпідного і вуглеводного обміну, токсемію за рахунок зростання вмісту СМП, виражену дисфункцію ендотелію, що виявляється порушенням метаболізму азоту оксиду та зростанням рівня С-РБ.

2. Нормалізацію до цього підвищених показників ПОЛ, зниження активності ЦП, що свідчить про виснаження плазмових субстратів ПОЛ та зрив компенсаторних можливостей АОЗ, збільшення виявів СЕІ, що супроводжується різким зниженням НПІ, зростання інсулінорезистентності, виражене порушення функції ендотелію — зменшення вмісту як загального NO, так і його метаболітів, зростання кількості С-РБ в сироватці крові можна вважати предикторами розвитку термінальної стадії ХСН, що виникла на ґрунті АГ з ознаками МС.

3. Комбіноване застосування глутаргіну і тіотриазоліну у хворих із АГ, що ускладнилася ХСН і супроводжується МС, позитивно впливає на ліпідний та вуглеводний обмін, стан ПОЛ та АОЗ, зменшує СЕІ, поліпшує стан ендотелію, що виявляється нормалізацією показників метаболізму азоту оксиду та зниженням рівнів С-РБ, і може бути рекомендоване поряд з базовою терапією для профілактики прогресування ХСН та лікування таких хворих.

В подальшому планується вивчення впливу комбінованої терапії глутаргіном і тіотриазоліном на гемодинамічні показники у цієї категорії хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абылайұлы Ж., Ошакбаев К.П., Кожобекова Б.Н. и др. Взаимосвязь эндогенной интоксикации и избыточной массы тела // Клиническая медицина.— 2005.— № 11.— С. 53—58.
2. Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика.— 2000.— № 2.— С. 7—13.
3. Бабак О.Я., Фролов В.М., Харченко Н.В. Глутаргин—фармакологическое действие и клиническое применение.— Харьков-Луганск: Элтон-2, 2005.— 456 с.
4. Барабой В.А. Ионизирующая радиация в нашей жизни.— М.: Наука, 1991.— 224 с.
5. Беленков Ю.Ю., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности.— М.: Медиа Медика, 2004.— 266 с.
6. Вакалюк І.П., Юсипчук У.В. Дисфункція ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію та оптимізація ефекту інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту застосуванням глутаргіну // Галицький лікарський вісник.— 2006.— № 2.— С. 10—12.
7. Васильев В.Н., Кайдашев И.П., Расин М.С. и др. Динамика показателей перекисного окисления липидов у больных сердечной недостаточностью // Запорож. мед. журн.— 2003.— Т.1, № 6.— С. 115—117.
8. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність: практичний посібник.— К.: Четверта хвиля, 2004.— 198 с.
9. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод, рекомендации.— М., 1985.— 18 с.
10. Горячковский А.М. Справочное пособие по клинической биохимии.— Одесса: ОКФА, 1994.— 415 с.
11. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с ТБК // Лаб. дело.— 1989.— № 7.— С. 8—10.
12. Кравчун Н.О. Комплексне патогенетичне та своєчасне лікування метаболічного синдрому — запорука запобігання та сповільнення розвитку судинних ускладнень // Новая медицина тысячелетия.— 2008.— № 1.— С. 3—5.
13. Мазур И.А., Волошин М.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение.— Запорожье, 2005.— 160 с.
14. Мазур И.А., Волошин М.А., Чекман И.С. Клиническое применение тиотриазолина в терапии // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1.— С. 71—74.
15. Нейко Є.М., Шевчук І.М. Клініко-патогенетична ефективність антиоксидантів та дезагрегантів при хронічному гепатиті.— Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.— 212 с.
16. Рудик Б.И., Сабагашии Р. А., Блинова Н.Г. Состояние перекисного окисления липидов у больных хронической сердечной недостаточностью // Тер. архив.— 1991.— Т. 12, № 2.— С. 68—69.
17. Шелест А.Н., Харприт Синг Хура, Салех С.Х. Назар. Патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом X: аспекты лечения // Врачебная практика.— 2005.— № 4.— С. 19—25.
18. Шумаков В.Н., Шевченко О.П., Козаков Э.Н. и др. Прогностическое значение С-реактивного белка неопретаина при трансплантации аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью // Кардиология.— 2006.— № 1.— С. 19—26.
19. Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity // Diabetes Care.— 2000.— Vol. 23.— P. 57—63.
20. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi et al. // Diabet Care.— 2001.— Vol. 24.— P. 683—689.
21. Levy D., Savage D., Garrison et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy (The Framingham Heart Study) // Am. J. Cardiol.— 1987.— Vol. 59.— P. 956—960.
22. Maxwell A.J., Bruinsma K.A. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity/ evidence for mechanism of association with cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol.— 2001.— Vol 38.— P. 1850—1858.
23. Reaven G.M. Counterpoint: just being alive is not good enough // Clin. Chemistry.— 2005.— Vol. 51.— P. 1354—1357.

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ГЛУТАРГИНОМ И ТИОТРИАЗОЛИНОМ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

И. Г. Купновицкая, Р.И. Белегай

Изучено влияние комбинированной терапии глутаргином и тиотриазолином на липидный, углеводный обмен, синдром эндогенной интоксикации, состояние перекисного окисления липидов и дисфункцию эндотелия. Показано, что эта комбинация положительно влияет на течение хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией с избыточной массой тела.

**OPTIMIZATION OF THE CHRONIC HEART INSUFFICIENCY PHARMACOTHERAPY
WITH THIOTRIAZOLINUM AND GLUTARGIN OF PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND EXCESSIVE BODY WEIGHT**

I.G. Kupnovytska, R.I. Belegai

The investigation has been held for the effects of combined therapy with glutargin and thiotriazolinum on lipid and carbohydrates metabolism, endogen intoxication syndrome, the state of lipids peroxidation and endothelial dysfunction. It has been found that this combination positively influenced on chronic heart insufficiency in the patients with arterial hypertension and excessive body weight.