

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

სადოქტორო პროგრამა „კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

ზვიად კერესელიძე

კარვედილოლის როლი რეზისტენტული და არაკონტროლირებული
არტერიული ჰიპერტენზიის დროს

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:
თსუ შინაგან დაავადებათა კათედრის
პროფესორი ვახტანგ ჭუმბურიძე

თბილისი

2025

რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობაში ბეტა-ბლოკერების გამოყენება ჯერ კიდევ არასაკმარისადაა შესწავლილი. მიუხედავად იმისა, რომ PATHWAY-2 კვლევამ აჩვენა ბისოპროლოლის დადებითი ეფექტი სისტოლურ არტერიულ წნევაზე, საჭიროა შემდგომი კვლევები სხვა ბეტა-ბლოკატორების შესაფასებლად სისტოლურ და დიასტოლურ არტერიულ წნევაზე მათი ზემოქმედების თვალსაზრისით, ასევე პაციენტებში, რომლებაც აღენიშნებათ კალციუმის არხების ბლოკატორების (CCB) მიმართ აუტანლობა.

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო კარვედილოლის (არასელექტიური ბეტა-ბლოკატორი ალფა-1 ბლოკირების ფუნქციით) ეფექტურობის შეფასება სამიზნე არტერიული წნევის მიღწევის შესაძლებლობაში რეზისტენტული ჰიპერტენზიის დროს, მათ შორის კალციუმის არხების ბლოკატორების მიმართ აუტანლობის მქონე პაციენტებში. კვლევამ შეადარა კარვედილოლის ეფექტურობა ორ ძირითად ჯგუფში: პაციენტები, რომლებსაც ემატებოდა კარვედილოლი და პაციენტები, რომლებიც სხვა ბეტა-ბლოკატორიდან, კერძოდ ბისოპროლოლიდან გადავიდნენ კარვედილოლზე. პაციენტები რანდომიზებულად გადანაწილდნენ ორ ჯგუფში: ჯგუფი-1: "კარვედილოლის დამატება" (პაციენტები, რომლებიც არ იღებენ ბეტა-ბლოკერის ჯგუფის მედიკამენტებს, თუმცა იმყოფებოდნენ სამმაგ თერაპიაზე: რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ინჰიბიტორს, კალციუმის არხების ბლოკერს და თიაზიდურ/თიაზიდის მსგავს დიურეტიკს) და ჯგუფი-2: "კარვედილოლზე გადასვლა" (პაციენტები, რომლებსაც ჰქონდათ კალციუმის არხებზე აუტანლობა, რომლებიც იღებდნენ სამმაგ კომბინაციას: რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ინჰიბიტორს, თიაზიდურ/თიაზიდის მსგავს დიურეტიკს და ბეტა-ბლოკერს-ბისოპროლოლს, აღნიშნული ჯგუფში ხდებოდა პაციენტების ბისოპროლოლიდან კარვედილოლზე გადაყვანა). პირველადი საბოლოო წერტილი იყო სისტოლური (SBP) და დიასტოლური (DBP) არტერიული წნევის ცვლილება საწყისიდან კვლევის დასრულებამდე. მეორადი საბოლოო წერტილები მოიცავდა კარვედილოლის მიღების დაწყებიდან 6 კვირის შემდეგ, საშუალო სისტოლური არტერიული წნევა და გულისცემის სიხშირე ქვეჯგუფებში, სქესის და გლიკემიური პროფილის დარღვევის მიხედვით, ასევე უსაფრთხოების პარამეტრებს (ჰიპოტენზია, ბრადიკარდია).

კვლევის შედეგებმა აჩვენა SBP და DBP მნიშვნელოვანი შემცირება ორივე სამკურნალო ჯგუფში, მათ შორის რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში (RAS ინჰიბიტორებზე, CCB-ებზე და დიურეტიკებზე), მათ შორის CCB აუტანლობის მქონე პაციენტებში.

კარვედილოლი კარგად გადაიტანებოდა, არ იყო შეტყობინებული მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენების შესახებ.

ეს კვლევა იძლევა მტკიცებულებებს, რომლებიც მხარს უჭერს კარვედილოლის გამოყენებას რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, მათ შორის CCB-ების მიმართ აუტანლობის მქონე პაციენტებში.

The use of beta-blockers in treating resistant hypertension remains poorly understood. While PATHWAY-2 showed a systolic blood pressure benefit with bisoprolol, further research is needed to evaluate other beta-blockers in terms of the effect of systolic blood pressure, assess diastolic blood pressure effects, and guide management in patients intolerant to CCBs as well.

Our study was designed to evaluate the efficacy of carvedilol (a non-selective beta-blocker with alpha-1 blocking function) in achieving target blood pressure in the treatment of resistant hypertension, including in patients intolerant to calcium channel blockers. The study compared the efficacy of carvedilol in two groups: patients newly initiated on carvedilol and patients switched from another beta-blocker to carvedilol.

We create two groups: 1. Add Carvedilol group (when add Carvedilol in beta blocker naïve patients with resistant hypertension, PATHWAY 2 like patients with triple therapy of CCB, RAAS inhibitor and diuretic) and 2. Switch to Carvedilol group (CCB intolerant patients with RAS inhibitor, diuretic and beta blocker, when beta blocker bisoprolol is replaced with carvedilol). The primary endpoint was the change in systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure from baseline to the end of the study. Secondary endpoints included the average home systolic blood pressure and heart rate at week 6 after the introduction of carvedilol in the subgroups by sex and by impairment of the glycemic profile, also safety parameters (hypotension, bradycardia).

The study results demonstrated significant reductions in both SBP and DBP in both treatment groups, including those with group 1 - Add Carvedilol (on RAS inhibitors, CCBs, and diuretics) and those with group 2 - Switch to Carvedilol (those with CCB intolerance, on RAS inhibitor, diuretic, and beta blocker-Bisoprolol). Carvedilol was well-tolerated, with no significant adverse events reported.

This study provides evidence supporting the use of carvedilol in patients with resistant hypertension, including those intolerant to CCBs.

აბსტრაქტი	I-II
Abstract.....	III
აბრევიატურების ჩამონათვალი.....	V-VI
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი.....	VII
1. შესავალი.....	1
1.1. საკვლევი თემის აქტუალობა.....	1
1.2. კვლევის მიზანი და ამოცანები, ჰიპოთეზა.....	3
1.3. კვლევის მნიშვნელობა, სიახლე.....	5
2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა.....	6
2.1. არტიკული ჰიპერტენზია: ჯანდაცვის სისტემის მძიმე ტვირთი.....	6
3. კვლევის მეთოდოლოგია.....	15
3.1. კვლევის დიზაინი, მასალა და მეთოდები.....	15
3.2. კვლევის ეთიკური საკითხები.....	19
3.3. სტატისტიკური ანალიზი.....	19
4. კვლევის შედეგები.....	20
5. მიღებული შედეგების განხილვა.....	22
6. დასკვნები და რეკომენდაციები.....	33
6.1. დასკვნები.....	33
6.2. რეკომენდაციები.....	34
7. ბიბლიოგრაფია.....	35
8. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია.....	46
9. დანართები.....	47-54

■ აბრევიატურების ჩამონათვალი

CCB - კალციუმის არხების
ბლოკერები

SBP - სისტოლური არტერიული წნევა

DBP - დიასტოლური არტერიული
წნევა

BMI - სხეულის მასის ინდექსი

RAS - რენინ ანგიოტენზინ სისტემა

T/A - არტერიული წნევა

mmHg - მილიმეტრი ვერცხლის
წყლის სვეტით

ACEi - ანგიოტენზინ
გარდამქმნელი ფერმენტის
ინჰიბიტორი

ARB - ანგიოტენზინის
რეცეფტორის ბლოკერი

ACC/AHA - ამერიკის გულის
კოლეჯი/ამერიკის გულის ასოციაცია

ESC/ESH - ევროპის კარდიოლოგთა

საზოგადოება/ევროპის ჰიპერტენზიის
საზოგადოება

ABPM - 24 საათიანი არტერიული
წნევის ამბულატორიული
მონიტორინგი

GOLD - აბრევიატურა: Global Initiative
for Chronic Obstructive Lung Disease –
ფილტვის ქრონიკული
ობსტრუქციული დაავადების
გლობალური ინიციატივა

NYHA - ნიუ-ორკის გულის ასოციაცია

eGFR - გორგლოვანი ფილტრაციის
განსაზღვრა

Grade4 - მეოთხე სტადია

LDL-C - დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინი
HbA1c - გლიკირებული ჰემოგლობინი

hs-CRP - მაღალი მგრძნობელობის C-
რეაქტიული ცილა

LVEF - მარცხენა პარკუჭის განდევნის
ფრაქცია

COPD - ფილტვის ქრონიკული
ობსტრუქციული დაავადება

AF - წინაგულთა ფიბრილაცია და
თრთოლვა

DM - შაქრიანი დიაბეტი

COVID-19 - კორონავირუსული
დაავადება

Dipper - არტერიული წნევის
ნორმალური ცირკადულობა

Non-dipper - არტერიული წნევის
ცირკადობის დარღვევა ღამის წნევის
არაადექვატური დაქვეითებით(<10%)

Reverse-dipper - არტერიული წნევის
ცირკადობის დარღვევა ღამის წნევის
მატებით

HFrEF - გულის უკმარისობა მარცხენა
პარკუჭის დაბალი განდევნის
ფრაქციით

HFpEF - გულის უკმარისობა მარცხენა
პარკუჭის შენახული განდევნის
ფრაქციით

HFmrEF - გულის უკმარისობა მარცხენა
პარკუჭის მცირედ დაქვეითებული
განდევნის ფრაქციით

HR - გულის შეკუმშვათა სიხშირე

M+-SD - საშუალო +-სტანდარტული
გადახრა

T2DM - ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი

ULN - ნორმალური ზედა ზღვარი

■ ცხრილები და გრაფიკები და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილები

ცხრილი#1; საწყისი სისტოლური და დიასტოლური წნევა, გულის შეკუმშვათა სიხშირე, დემოგრაფიული და სამედიცინო მახასიათებლები საკვლევ პოპულაციაში

ცხრილი#2; საშუალო სისტოლური და დიასტოლური წნევა, გულის შეკუმშვათა სიხშირე კარვედილოლით მკურნალობიდან 6 კვირის შემდეგ

ცხრილი#3; საშუალო სისტოლური და დიასტოლური წნევა, გულის შეკუმშვათა სიხშირე კარვედილოლით მკურნალობიდან 6 კვირის შემდეგ ქვეჯგუფებში სქესის და გლიკემიური პროფილის მიხედვით

ცხრილი#4; ჰიპოტენზიის და გულის შეკუმშვათა სიხშირის რეგრესიული ანალიზი

დანართები

დანართი#1; საინფორმაციო ფურცელი და ინფორმირებული თანხმობის ფორმა

დანართი#2; მკურნალობაზე ამყოლობის კითხვარი

დანართი#3; კარვედილოლის სხვა ბეტა-ბლოკერებთან ექვივალენტური დოზების ცხრილი

სურათები

სურათი#1; სამმაგ ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიაზე მყოფი პაციენტების 2 ჯგუფი

სურათი#2; კვლევის დიზაინი და პაციენტების განაწილება ჯგუფების მიხედვით

სურათი#3; კარვედილოლის დამატების შემდეგ სისტოლური წნევის ცვლილება

სურათი#4; კარვედილოლის დამატების შემდეგ დიასტოლური წნევის ცვლილება

სურათი#5; კარვედილოლით ჩანაცვლების შემდეგ სისტოლური წნევის ცვლილება

სურათი#6; კარვედილოლით ჩანაცვლების შემდეგ დიასტოლური წნევის ცვლილება

■ 1. შესავალი

1.1. საკვლევი თემის აქტუალობა

არტერიული წნევის მკურნალობა და სამიზნე არტერიული წნევის მიღწევის პრობლემა არ კარგავს აქტუალობას ბოლო ათწლეულების მანძილზე, ცნობილია, რომ გლობალურად არტერიული ჰიპერტენზიის მედიკამენტური მკურნალობის ფონზე საშუალოდ მხოლოდ 21% შემთხვევაში მიიღწევა სამიზნე არტერიული წნევის ციფრები, რაც არის ავადობის და სიკვდილობის ერთერთი უპირველესი მიზეზი (Kibone et al., 2023). უნდა აღინიშნოს, რომ საქართველოში ჩატარებულია მსგავსი ობსერვაციული კვლევა, რის მიხედვითაც არტერიული ჰიპერტენზიის მედიკამენტური მკურნალობის ფონზე სამიზნე არტერიული წნევის მიღწევა მოხერხდა მხოლოდ 19%-ში (Camafort et al., 2024).

მნიშვნელოვანია იმის გათვალისწინება, რომ არაკონტროლირებადი და რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზიის დროს კიდევ უფრო იზრდება დიდი კარდიოვასკულური გართულებების გამოვლენის რისკი (Cardoso and Salles, 2020).

რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზია ეწოდება მდგომარეობას, როდესაც დანიშნულია სამი სხვადასხვა ჯგუფის ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტები (მათ შორის დიურეტიკი) და არტერიული წნევის სამიზნე ციფრები არ არის მიღწეული (Carey et al., 2018). ასეთ დროს რეკომენდირებულია მეოთხე ჯგუფის მედიკამენტის დამატება, როგორიცაა მაგალითად; სპირინოლაქტონი, ან ბეტა-ბლოკერი, ან ალფა-ბლოკერი, ან ცენტრალური მოქმედების მედიკამენტი (Williams et al., 2018).

უნდა აღინიშნოს, რომ მიუხედავად მტკიცებულებითი მედიცინის განვითარებისა, არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის თანამედროვე გაიდლაინების მიერ მოწოდებული ბევრი რეკომენდაციებისა, დღესდღეობით მტკიცებულება რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობისა მწირია, განსაკუთრებით ეს ეხება ბეტა-ბლოკერების

გამოყენებას. არსებობს ერთადერთი ვალიდური კვლევა, PATHWAY-2, რომელიც რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში მეოთხე მედიკამენტად სპირონოლაქტონის, ბისოპროლოლის (ბეტა-ბლოკერი) ან დოქსაზოსინის (ალფა-ბლოკერი) დამატებას შეისწავლის.

კვლევა სამივე მედიკამენტის ეფექტურობას პლაცებოსთან ადარებს. აღსანიშნავია, რომ სპირონოლაქტონის ეფექტი მნიშვნელოვნად აღემატება ბისოპროლოლისა და დოქსაზოსინის ეფექტს. ამ ორ უკანასკნელს კი თითქმის იდენტური შედეგები ჰქონდა.

აბსოლუტურ ციფრებში ეს ასე გამოიხატა:

- სპირონოლაქტონმა სისტოლური არტერიული წნევა 12.8 mmHg-ით დააქვეითა.
- დოქსაზოსინმა – 8.7 mmHg-ით.
- ბისოპროლოლმა – 8.3 mmHg-ით.
- პლაცებოს ჯგუფში კი წნევა 4.1 mmHg-ით დაქვეითდა.

მიუხედავად იმისა, რომ ბისოპროლოლი და დოქსაზოსინი სპირონოლაქტონთან შედარებით ნაკლებად ეფექტური იყო სისტოლური არტერიული ჰიპერტენზიის რედუქციის თვალსაზრისით, ამ კვლევის და მტკიცებულების შემდეგ რეზისტენტული ჰიპერტენზიის დროს ბეტა-ბლოკერის შერჩევისას ბისოპროლოლი იყო რეკომენდირებული, როგორც არჩევის ბეტა-ბლოკერი 2018 წლის ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების/ევროპის ჰიპერტენზიის საზოგადოების ერთობლივი გაიდლაინის მიხედვით (Williams et al., 2015). სხვა ბეტაბლოკერების რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მკურნალობის შესახებ ვალიდური კვლევები და მყარი მტკიცებულებები არ არსებობს.

გასათვალისწინებელია კარდიოლოგიაში გამოყენებული ბეტა-ბლოკერებს შორის კლასობრივი განსხვავება, რომელიც დაკავშირებულია მათ ბეტა-სელექტიურობასთან, ასევე დამატებით ვაზოდილატაციურ და სხვა ეფექტებთან (Basile, 2010). კარვედილოლი ბისოპროლოლისგან განსხვავებით არის არასელექტიური ბეტა-1 და ბეტა-2 ადრენო

რეცეფტორის ბლოკერი, დამატებით აქვს ალფა-1 ბლოკადის თვისებით, რაც განაპირობებს მის ვაზოდილატაციურ ეფექტს (Gheorghide et al., 2003). კარვედილოლს აქვს დამატებით ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის გაუმჯობესების უნარი (Jacob et al., 1996) და კარგად გამოხატული ანტიოქსიდაციური ეფექტებიც (Kukin et al., 1999)

დამატებით ისიც უნდა აღინიშნოს, რომ ბეტა ბლოკერების პირისპირ შედარებითი კვლევები და სამეცნიერო მტკიცებულება არტერიული ჰიპერტენზიის დროს წნევის რედუქციის თვალსაზრისით მწირია (Esler et al., 2022, Taddei et al., 2024).

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე კარვედილოლის ეფექტის მოლოდინი არტერიული წნევის რედუქციის და სამიზნე არტერიული წნევის მიღწევის თვალსაზრისით მეტია, რაც განპირობებულია მისი კლასობრივი განსხვავებით ტრადიციული ბეტა-1 სელექტიური ბეტა-ბლოკერ ბისოპროლოლისგან, რაც განპირობებულია პირველ რიგში ალფა-1 ადრენო რეცეფტორის ბლოკადის უნარით გამოწვეული ვაზოდილატაციის შესაძლებლობით.

ცალკე უნდა აღინიშნოს, რომ არ არსებობს მყარი მტკიცებულება იმის შესახებ, თუ რამდენი ერთეულით (mmHg) აქვეითებს კარვედილოლი სისტოლურ და დიასტოლურ არტერიულ წნევას რეზისტენტული ჰიპერტენზიის დროს.

არ არსებობს მტკიცებულება პაციენტებში კალციუმის არხების ბლოკერის აუტანლობის ფონზე არსებული რეზისტენტული ჰიპერტენზიის დროს ბეტა-ბლოკერების ეფექტის შესახებ, სადაც კიდევ უფრო აქტუალური ხდება კარვედილოლის ალფა-1 ადრენო რეცეფტორის ბლოკადით გამოწვეული ვაზოდილატაციური ეფექტი.

1.2. კვლევის მიზანი და ამოცანები, ჰიპოთეზა

კვლევის მიზანი იყო კარვედილოლის (არასელექტიური ბეტა-1 და ბეტა-2 ადრენორეცეფტორის ბლოკატორი, დამატებით ალფა-1 ბლოკირების ფუნქციით) ეფექტურობის შეფასება სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის რედუქციის შესწავლის და რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მართვაში სამიზნე

არტერიული წნევის მიღწევის შესაძლებლობის კონტექსტში, მათ შორის კალციუმის არხების ბლოკატორების მიმართ აუტანლობის მქონე პაციენტებში.

კვლევის ამოცანა იყო კარვედილოლის ეფექტის შეფასება რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების 2 ძირითად ჯგუფში:

ჯგუფი-1 კარვედილოლის დამატება: პაციენტები, რომლებიც არ ღებულობდნენ ბეტა-ბლოკერებს, თუმცა ღებულობენ სამმაგ ანტიჰიპერტენზულ თერაპიას (რაას-ინჰიბიტორით, თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკი, კალციუმის არხების ბლოკატორი) მაქსიმალურად ასატანი დოზებით, მათ ემატებოდა კარვედილოლი.

ჯგუფი-2 კარვედილოლით ჩანაცვლება: პაციენტები, რომლებიც ვერ ღებულობდნენ კალციუმის არხების ბლოკატორებს აუტანლობის გამო, თუმცა იმყოფებოდნენ სამმაგ ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიაზე (რაას-ინჰიბიტორით, თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკი, ბეტა-ბლოკერი ბისოპროლოლი) მაქსიმალური ასატანი დოზებით, ამ ჯგუფის პაციენტებში ბისოპროლოლის ჩანაცვლება ხდებოდა კარვედილოლით, შესაბამისი დოზების ექვივალენტურობის პრინციპით (იხ. დანართი 3: კარვედილოლის სხვა ბეტა-ბლოკერებთან ექვივალენტური დოზების ცხრილი)

კვლევის ჰიპოთეზა:

- პაციენტებში რეზისტენტული და არაკონტროლირებადი არტერიული ჰიპერტენზიით კარვედილოლის დამატება გამოიწვევს კლინიკურად მნიშვნელოვან * (სისტოლური არტერიული წნევის მინიმუმ 10 mmHg, ხოლო დიასტოლური არტერიული წნევის მინიმუმ 5 mmHg) და ეფექტურ დაქვეითებას
- პაციენტებში რეზისტენტული და არაკონტროლირებადი არტერიული ჰიპერტენზიით, ბისოპროლოლის კარვედილოლით ჩანაცვლება გამოიწვევს არტერიული წნევის უფრო ეფექტურ დაქვეითებას

1.3 კვლევის მნიშვნელობა, სიახლე

არტერიული წნევის სამიზნე ციფრების კონტროლი რეზისტენტული ჰიპერტენზიის დროს კრიტიკულად მნიშვნელოვანია, თითქმის ყოველი მესამე პაციენტთან მიუხედავად სამმაგი ანტიჰიპერტენზიული თერაპიისა დგინდება რეზისტენტული ჰიპერტენზია და საჭიროებს მეოთხე მედიკამენტის დამატებას და შემდგომ ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის მოდიფიცირებას (Calhoun et al., 2008).

ბეტა ბლოკერების გამოყენების მიმართულებით არსებობს მტკიცებულების დიდი დეფიციტი, არსებული მტკიცებულებით რეზისტენტულ ჰიპერტენზიის სამართავად კარგად არის შესწავლილი ხოლოდ ბისოპროლოლი, რომელსაც აქვს სელექტიურად ბეტა-1 ბლოკადის თვისება. სხვა კარდიოლოგიურ პაციენტებში ხშირად გამოყენებადი ბეტა ბლოკერით მკურნალობის მყარი მტკიცებულებები არ არსებობს. გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ბეტა ბლოკერი კარვედილოლი მოქმედებს არა მხოლოდ ბეტა-1 რეცეფტორებზე, არამედ ბეტა-2 ადრენორეცეფტორებზე და დამატებით აქვს ალფა-1 ბლოკატორის თვისებაც აქვს გამოხატული (Jabbour et al., 2010). ეს მნიშვნელოვანი კლასობრივი სხვაობა ბეტა ბლოკერებს შორის და მტკიცებულების არარსებობა განაპირობებს აღნიშნული კვლევის აქტუალობას, სიახლეს და მნიშვნელობას.

■ 2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1. არტერიული ჰიპერტენზია: ჯანდაცვის სისტემის მძიმე ტვირთი.

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მონაცემების თანახმად, არტერიული ჰიპერტენზია ფარდობთ გავრცელებული დაავადებაა და იგი გლობალურად ზრდასრული ადამიანების 2/3-ს აღენიშნება. მსოფლიოში 1,28 მილიარდი ადამიანი არის დაავადებული არტერიული ჰიპერტენზიით. არტერიული ჰიპერტენზიის მართვას ართულებს ბევრი ფაქტორი, როგორიცაა დაავადების ცნობადობის დაბალი დონე, არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკტირების პრობლემა, სამიზნე არტერიული წნევის მიღწევის დაბალი მაჩვენებელი. დადგენილია, რომ დაახლოებით 46%-ს არ აქვს ინფორმაცია, რომ მათ აღენიშნებათ არტერიული ჰიპერტენზია, მხოლოდ 42%-ში ხერხდება მისი დიაგნოსტიკტირება, მკურნალობის მიუხედავად დაახლოებით 79%-ში არ არის მიღწეული სამიზნე არტერიული წნევის ციფრები.

არტერიული ჰიპერტენზიის კავშირი კარდიო-ვასკულური დაავადების რისკებთან კარგად არის დადგენილი (Wang et al., 2024). არტერიული ჰიპერტენზია წარმოადგენს დიდი ტვირთს მორბილობის და ჯანდაცვის ფინანსური დანახარჯების ზრდის მიმართულებით. არტერიული ჰიპერტენზიის დროს იზრდება საერთო სიკვდილობის რისკი და იგი ამ და სხვა მძიმე კარდიოვასკულური გართულების მნიშვნელოვანი პრედიქტორია (Aune et al., 2021).

ხანგრძლივად მიმდინარე არტერიული ჰიპერტენზია ხდება სხვადასხვა ორგანოს დაზიანების მიზეზი, როგორიცაა:

არტერიული ჰიპერტენზია და მიოკარდიუმის ინფარქტი:

კარგად არის ცნობილი, რომ არტერიული ჰიპერტენზია არის ერთ-ერთი დიდი რისკ-ფაქტორი კარდიო-ვასკულური გართულებისა, როგორიცაა მიოკარდიუმის ინფარქტი, დადასტურებულია ასევე ის ფაქტიც, რომ არტერიული წნევის შემცირება დაკავშირებულია მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების რისკის შემცირებასთან (Kaplan et al., 1999).

არტერიული ჰიპერტენზია და ინსულტი:

კორელაცია არტერიული ჰიპერტენზიის და ინსულტის კარგად არის აღწერილი ობსერვაციულ კვლევებში. ცნობილია, რომ არტერიული წნევის ციფრების ადექვატური დაქვეითება (სისტოლური და დიასტოლური) <130/80 mmHg-ზე არის მნიშვნელოვანი ფაქტორი ინსულტის რისკების დაქვეითების, როგორც პირველადი ასევე მეორადი პრევენციის თვალსაზრისით (Katsanos et al., 2017). ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითია კლინიკური კვლევა PROGRESS trial, სადაც აფგინიზმის და თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკის კომბინაციაში გამოყენებით მოხერხდა არტერიული წნევის ციფრების დარეგულირება და ინსულტის რისკის მნიშვნელოვანი შემცირება, აღნიშნული კვლევის თანახმად ინსულტის რისკი შემცირდა 43%-ით, ასევე სხვა დიდი კარდიო-ვასკულური შემთხვევები შემცირდა 26%-ით (PROGRESS Collaborative Group, 2001).

თირკმლისმიერი გართულებები არტერიული ჰიპერტენზიის დროს:

ჰიპერტენზია და თირკმლის ქრონიკული დაავადება ერთმანეთთან არიან მყარ კორელაციაში, რაც გულისხმობს იმას, რომ არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებს აქვთ მომატებული რისკი თირკმლის ქრონიკული დაავადების განვითარებისა და პირიქით. თირკმლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებში უფრო ხშირია არტერიული ჰიპერტენზიის შემთხვევები (Burnier and Damianaki, 2023), თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ არტერიული ჰიპერტენზია არის დამოუკიდებელი რისკ ფაქტორი თირკმლის ქრონიკული დაავადების განვითარების და პროგრესირებისა, ასევე არსებობს ასოციაცია არტერიული წნევის ციფრებსა და თირკმლის დაავადების განვითარებას შორის, რაც უფრო მაღალია არტერიული წნევის ციფრები, მით უფრო მეტია თირკმლის პროგრესული დაზიანების რისკი (Klag et al., 1996, Lee et al., 2021, Sim et al., 2014, Pugh et al., 2019, Hsu et al., 2005, Tozawa et al., 2003).

პერიფერიული არტერიების დაავადებები არტერიული ჰიპერტენზიის დროს:

პერიფერიული არტერიული დაავადება და არტერიული ჰიპერტენზია ხშირად ერთად თანაარსებობენ და წარმოადგენენ კარდიული გართულებების მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორს, არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებს აქვთ მაღალი პრევალენტობა პერიფერიული არტერიების დაავადებისა, თავად არტერიული ჰიპერტენზია ხელს უხწობს პერიფერიული არტერიების დაავადების განვითარებას,

რაც იწვევს პერიფერიული პერფუზიის დაქვეითებას და იშემიას, რაც თავის მხრივ მაღალი კარდიო-ვასკულური გართულებების მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორი ხდება (Abraham et al., 2024).

გულის უკმარისობის გართულებები არტერიული ჰიპერტენზიის დროს:

არტერიული ჰიპერტენზია არის ერთერთი ძირითადი რისკ-ფაქტორი გულის უკმარისობის განვითარებისა. არტერიული წნევის ადექვატური კონტროლი ამცირებს, როგორც კარდიო-ვასკულური განვითარების რისკს, ასევე ამცირებს გულის უკმარისობის განვითარების რისკს. უნდა აღინიშნოს, რომ არტერიული ჰიპერტენზია ხშირად ასოცირდება გულის უკმარისობასთან, როგორც დაბალი განდევნის ფრაქციით (HFrEF), ისე მცირედ დაქვეითებული (HFmrEF) და შენახული განდევნის ფრაქციით (HFpEF) მიმდინარე შემთხვევაში. ფრემინგემის კვლევის თანახმად გულის უკმარისობის მქონე პაციენტების 91%-ში ფიქსირდებოდა 20 წლიანი ანამნეზი არტერიული ჰიპერტენზიის, რაც ამყარებს ამ მოსაზრებას. თავად გულის უკმარისობა კი არის ერთერთი დიდი პრობლემა ცხოვრების ხარისხის დაქვეითების და კარდიო-ვასკულური გართულებების და ჰოსპიტალიზაციის თვალსაზრისით (Gallo and Savoia, 2024).

წინაგულთა ფიბრილაციის და თრთოლვის რისკი:

დადგენილია კორელაცია წინაგულთა ფიბრილაცია/თრთოლვის განვითარებასა და არტერიულ ჰიპერტენზიას შორის. არტერიული ჰიპერტენზია ერთერთი მთავარი რისკ-ფაქტორია წინაგულთა ფიბრილაციის და თრთოლვის გამოვლინებისა. პაციენტებს ვისაც აქვთ წინაგულთა ფიბრილაცია ან თრთოლვა, 60%-ს აღენიშნება არტერიული ჰიპერტენზიაც. ადექვატური წნევის ციფრების შენარჩუნება არის ერთერთი მნიშვნელოვანი ნაბიჯი წინაგულთა ფიბრილაციის და თრთოლვის პრევენციის მიმართულებით (Parcha et al., 2020).

რეტინოპათიების განვითარების რისკი:

მრავალი წელია დადგენილია ასოციაცია არტერიული წნევის მაღალი ციფრების რეტინოპათიის განვითარებასთან, რაც კიდევ უფრო განსაკუთრებით ყურადღებას იპყრობს შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში, როგორც ერთერთი მნიშვნელოვანი გართულება (Klein and Klein, 2002, Kim et al., 2023).

შეჯამება:

ჩატარებული მეტა-ანალიზით დგინდება, რომ არტერიული წნევის რედუქცია მნიშვნელოვნად აქვეითებს კარდიო-ვასკულურ რისკებს, მათ შორის მცირდება გულის იშემიური დაავადების განვითარების რისკი, ინსულტის რისკი, გულის უკმარისობის რისკი და საერთო სიკვდილობის რისკი ყველა ტიპის პოპულაციაში არტერიული წნევის საწყისი მაჩვენებლის მიუხედავად. ამ მეტა-ანალიზის მიხედვით, 10 mmHg-ით სისტოლური არტერიული წნევის დაქვეითება იწვევს დიდი კარდო-ვასკულური დაავადების შემთხვევების შემცირებას 20%-ით, მცირდება აგრეთვე კორონარული არტერიების დაავადების რისკი 17%-ით, ინსულტის რისკი 27%-ით, გულის უკმარისობის განვითარების რისკი 28%-ით და საერთო სიკვდილობის რისკი 13%-ით (Ettehad et al., 2016).

არტერიული წნევის რედუქციაზე მოქმედი ფაქტორებია: მედიკამენტურ თერაპიაზე მკურნალობის ამყოლობა, ცხოვრების ჯანსაღი წესი, სიმსუქნე, მარილის და ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება, უმოძრაო ცხოვრების წესი, არაჯანსაღი კვება. სუბოპტიმალური არტერიული წნევის ციფრები კი დაკავშირებულია კარდიო-ვასკულური რისკების მკვეთრ მატებასთან; ჰემორაგიული ინსულტის 54% და იშემიური ინსულტის 50%-ით, გულის იშემიური დაავადების რისკის 55%-ით, გულის უკმარისობის და პერიფერიული არტერიული დაავადების 58%-ით (Carey et al., 2018).

თანამედროვე ევროპული გაიდლაინების მიხედვით არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ რეკომენდირებულია 5 ძირითადი ანტიჰიპერტენზიული ჯგუფის მედიკამენტები; აგვ-ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინის რეცეფტორის ბლოკერები, კალციუმის არხების ბლოკერები, დიურეტიკები (თიაზიდური ან თიაზიდის მსგავსი) და ბეტა-ბლოკერები (Whelton et al., 2018, Williams et al., 2018).

• კალციუმის არხების ბლოკატორები *(CCBs):

ერთ-ერთი დიდი მეტა-ანალიზის ჩატარების შემდეგ, რომელიც შეიცავდა 23 რანდომიზირებულ კვლევას და 153,849 პაციენტის მონაცემებს, ადარებდა კალციუმის არხების ბლოკატორებს სხვა ანტი ჰიპერტენზიული ჯგუფის

მედიკამენტებს. მეტა-ანალიზის კვლევამ აჩვენა, რომ კალციუმის არხების ბლოკატორებმა სხვა პირველი რიგის ანტი ჰიპერტენზიულ მედიკამენტებთან მიმართებაში არ აჩვენა განსხვავება საერთო სიკვდილის რედუქციის თვალსაზრისით. კალციუმის არხების ბლოკატორებმა დიურეტიკთან შედარებით გაზარდა გულის უკმარისობის რისკი და მცირედ გაიზარდა ასევე დიდი კარდიო-ვასკულური რისკებიც. ბეტა ბლოკერებთან შედარებით შეამცირა დიდი კარდიოვასკულური გართულებების, შეამცირა ასევე ინსულტის, კარდიო-ვასკულური სიკვდილობის რისკი. აფგ-ინჰიბიტორებთან შედარებით შეამცირა ინსულტის რისკი, თუმცა გაზარდა გულის უკმარისობის განვითარების რისკი. ანგიოტენზინ რეცეფტორის ბლოკატორებთან შედარებით იგი ამცირებს მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკს, თუმცა ზრდის გულის უკმარისობის რისკს (Zhu et al., 2021). საერთო ჯამში კალციუმის არხების ბლოკატორებს გააჩნიათ ფატალური და არა ფატალური კარდიო-ვასკულური რისკების შემცირების უნარი, ასევე კარდიო-ვასკულური სიკვდილობის რედუქციის უნარი (Lee, 2023).

- **თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკი:**

აფგ-ინჰიბიტორების ერას (1990-იანი წლები) ემთხვევა თიაზიდური დიურეტიკების დანიშვნის შემცირება, რაც ერთი მხრივ დაკავშირებული იყო იმასთან, რომ თიაზიდურ დიურეტიკებს ჰქონდათ უარყოფითი გლიკემიური პროფილი, მათ ასევე ჰქონდათ გამოხატული ახლად აღმოცენებული დიაბეტის განვითარების და ელექტროლიტური ბალანსის დარღვევის რისკი. იმის გათვალისწინებით, რომ დიურეტიკები 1990-იან წლებში ხშირად ინიშნებოდა უფრო დიდი დოზებით, ეს საკითხი კიდევ უფრო აქტუალურიც იყო. თუმცა უნდა ითქვას, რომ არსებული კვლევების თანახმად იგი კვლავ რჩება პირველი რიგის მედიკამენტად, განსაკუთრებით კომბინაციაში რენინ ანგიოტენზინ სისტემის ან კალციუმის არხების ბლოკატორებთან, უნდა აღინიშნოს, რომ დიურეტიკები ითვლება როგორც საკმაოდ ხარჯ-ეფექტური მედიკამენტი ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ (Ferreira, 2010).

მიუხედავად მათი გვერდითი მოვლენებისა, დიურეტიკებს დადგენილი აქვთ ინსულტის პრევენციის, გულის უკმარისობის რისკის შემცირების, კარდიო-ვასკულური მორბილობის და სიკვდილობის რისკის შემცირების უნარი და

განსაკუთრებით ეფექტურია მათი კომბინაციურ თერაპიაში გამოყენება (Messerli et al., 2003, (Davis et al., 2006, Salvetti and Ghiadoni, 2006, Wald et al., 2009).

- **ბეტა-ბლოკერები:**

არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში ბეტა-ბლოკერებმა არ დაამტკიცა ეფექტურობა კარდიო-ვასკულური გართულებების, ინსულტის, გულის უკმარისობის და საერთო სიკვდილობის პრევენციის მიმართულებით (UK, National Clinical Guideline Centre, 2011, Neal, MacMahon, & Chapman, 2000, Thomopoulos et al., 2015). აქედან გამომდინარე ბეტა-ბლოკერები არ განიხილებიან პირველი რიგის მედიკამენტად არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ და ძირითადად იხმარება რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზიის შემთხვევებში, როდესაც გამოყენებულია პირველი რიგის თერაპიისთვის განკუთვნილი სამივე ჯგუფის ანტი ჰიპერტენზიული მედიკამენტები, თუმცა ისეთი თანხმლები დაავადებების დროს როგორცაა, გულის უკმარისობა, შაკიკი, სტენოკარდია, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი, კიდურების ესენციური ტრემორის, მარცხენა პარკუჭის დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია, მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომი მდგომარეობა, ტაქიკარდიით მიმდინარე რითმის დარღვევები, ბეტა-ბლოკერები შეიძლება განიხილებოდეს, როგორც არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალო პირველი რიგის თერაპიის მედიკამენტად (Heidenreich, Lee, & Massie, 1997, Danesh and Gottschalk, 2019, Mancia et al., 2022).

- **რენინ ანგიოტენზინ ალდოსტერონის სისტემის ინჰიბიტორები (აფგ-ინჰიბიტორი-ACEi, ანგიოტენზინ რეცეფტორის ბლოკერები-ABRs):**

რენინ ანგიოტენზინ ალდოსტერონის სისტემის ინჰიბიტორებმა აჩვენა კარგი ეფექტურობა დიდი კარდიო-ვასკულური გართულებების პრევენციის მიმართულებით, რისი მტკიცებულებები მრავლად არის წარმოდგენილი თანამედროვე კარდიოლოგიაში (Alcocer et al., 2023). უნდა აღინიშნოს, რომ არსებული ეფექტი შენარჩუნებული იყო სხვადასხვა რისკის და ასაკობრივ კატეგორიაშიც, რაც არის კარგად ასახული კონკრეტულ კვლევებში:

- i. *ასაკოვან პაციენტებში* (HYVET, SCOPE studies, Beckett et al., 2008, Lithell et al., 2003).
- ii. *მაღალი კორონარული რისკის პაციენტებში* (HOPE, ASCOT-BPLA, TRANSEND, VALUE, NAVIGATOR, ONTARGET studies) - (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000, Dahlöf et al., 2005, Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE

- iNtolerant subjects with cardiovascular Disease-TRANSCEND Investigators, 2008, Julius et al., 2004, NAVIGATOR Study Group, 2010, Ontarget Investigators, 2008).
- iii. პაციენტები გულის ქრონიკული იშემიური დაავადებით (EUROPA, PEACE, QUIET studies) - (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators, 2003, PEACE Trial Investigators, 2004, Pitt et al., 2001).
 - iv. პაციენტები გულის მწვავე იშემიური დაავადებით, კერძოდ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით (SAVE, CONSENSUS, AIRE, TRACE, SMILE, OPTIMAAL, VALIANT studies) - (Pfeffer et al., 1992, Swedberg et al., 1992, Study, The Acute Infarction Ramipril Efficacy AIRE, 1993, Køber et al., 1995, Ambrosioni, Borghi, & Magnani, 1995, Dickstein and Kjekshus, 2002, Pfeffer et al., 2003).
 - v. გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში (CONSENSUS, SOLVD, CHARM-alternative, Val-HeFT studies) - (Consensus Trial Study Group, 1987, SOLVD Investigators, 1991, Granger et al., 2003, Cohn and Tognoni, 2001).
 - vi. პაციენტები ინსულტის შემგომ (PROGRESS, PROFESS studies) - (Yusuf et al., 2008)
 - vii. პაციენტები შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2, მათ შორის პაციენტები ნეფროპათიით (ADVANCE, RENAAL, INDY, IRMA, ORIENT, ROADMAP studies) – (Patel, 2007, Brenner et al., 2001, Lewis et al., 2001, Parving et al., 2001, Imai et al., 2011, Haller et al., 2011).

შესაბამისად თანამედროვე გაიდლაინებით, როგორც ამერიკული (ACC/AHA), ასევე ევროპული (ESC/ESH) რენინ ანგიოტენზინის სისტემის ინჰიბიტორები რეკომენდირებულია, როგორც პირველი რიგის თერაპია არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ, მათი (აფ-ინჰიბიტორის ან ანგიოტენზინის რეცეფტორის ბლოკატორის) კომბინაცია კალციუმის არხების ბლოკატორებთან ან დიურეტიკებთან (თიაზიდური ან თიაზიდის მსგავსი) არის პირველი რიგის არჩევის ორმაგი თერაპია. ამ კომბუნაციური თერაპიის გამოყენების შემდეგ არტერიული წნევის არაეფექტური დაქვეითების შემთხვევაში დგება საკითხი სამივე ჯგუფის მედიკამენტის (რენინ ანგიოტენზინის ბლოკატორის, კალციუმის არხების ბლოკერების და დიურეტიკის) ერთობლივად გამოყენება, რაც დაახლოებით შემთხვევათა 30%-შემთხვევაში გვესაჭიროება.

რენინ-ტენზინული ჰიპერტენზია:

მიუხედავად სამი სხვადასხვა ანტი ჰიპერტენზიული ჯგუფის მედიკამენტებით მკურნალობისა პაციენტების გარკვეულ კატეგორიაში დგება

რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზია, რაც გულისხმობს სამმაგ თერაპიაზე (მათ შორის დიურეტიკი) მყოფი პაციენტების არტერიული წნევის სამიზნე ციფრების მიუღწევლობას.

რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზია დაახლოებით 20-30%-ში გვხვდება და იგი გაცილებით ხშირია ასაკოვან პაციენტებში, აგრეთვე პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტით, თირკმლის ქრონიკული დაავადებით, სიმსუქნით, ძილის აპნოეს მქონე პაციენტებში. მისი მართვა დაკავშირებულია ბევრ გამოწვევებთან.

როდესაც ვერ ხერხდება არტერიული წნევის სამიზნე ციფრების მიღწევა და დგება რეზისტენტული ჰიპერტენზია და სამმაგ ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის მკურნალობის სქემაში უნდა იქნეს დამატებული მეოთხე, სხვა ჯგუფის ანტი ჰიპერტენზიული საშუალებები: სპირინოლაქტონი, ან ბეტა-ბლოკერი, ან ცენტრალური მოქმედების აგენტები, ან ალფა-ბლოკატორები, ან მარყუჟოვანი შარმდენი, განსაკუთრებით თირკმლის ქრონიკული დაავადების სამკურნალოდ (Williams et al., 2018).

უშუალოდ რეზისტენტული ჰიპერტენზიის ბეტა ბლოკერებით მკურნალობის მტკიცებულებები ძალიან მწირია, არსებობს ერთი კვლევა PATHWAY-2-ს, რომელიც ეხება კონკრეტული ბეტა ბლოკერის ბისოპროლოლის გამოყენებას ამ პაციენტებში. როგორც კვლევის შედეგებმა აჩვენა ბისოპროლოლმა მოახერხა სისტოლური არტერიული წნევის დაქვეითება 8,4 mmHg, თუმცა სპირინოლაქტონი მეორე ჯგუფში გაცილებით ეფექტური იყო და მან ბისოპროლოლთან შედარებით 6,48 mmHg უფრო მეტად დაწია სისტოლური არტერიული წნევა, რის საფუძველზეც მეტი ეფექტურობა დაამტკიცა სპირინოლაქტონმა.

ბეტა-ბლოკერები, რომლებიც აქტიურად გამოიყენება სხვადასხვა კარდიო-ვასკულური დაავადებების სამკურნალოდ გამოირჩევიან კლასობრივი განსხვავებებით, რაც გულისხმობს მათ სელექტიურობას ბეტა-1 და ბეტა-2 ადრენო რეცეპტორების ბლოკირების, ალფა-1 ადრენო რეცეპტორებზე ბლოკირების ეფექტის, ასევე ვაზოდილატაციური ეფექტის თვალსაზრისით (Basile, 2010). ასეთი განსხვავებული ფენოტიპის პირობებში შეიძლება ითქვას, რომ ვაზოდილატაციური და ალფა-ბლოკერის თვისების მქონე, მესამე თაობის ბეტა ბლოკერი კარვედილოლი

შეიძლება გაცილებით ეფექტური იყოს სხვა მის ანალოგებთან შედარებით. არსებობს მტკიცებულების დეფიციტი რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების მესამე თაობის ბეტა-ბლოკერებით მკურნალობის შესახებ.

უნდა აღინიშნოს აგრეთვე ის ფაქტიც რომ პაციენტების გარკვეულ კატეგორიაში (დაახლოებით 8-დან 19%-მდე პაციენტებში) ვერ ინიშნება კალციუმის არხების ბლოკატორები ქვემო კიდურების შეშუპების გვერდითი მოვლენის გამო (Miranda et al., 2008). ამ ტიპის პაციენტების სამიზნე წნევის ციფრების მიღწევა კიდევ უფრო გართულებულია, რის გამოც ხშირად გვესაჭიროება ბეტა ბლოკერის გამოყენება ადრეულ ეტაპზევე, რის გამოც ხშირ შემთხვევაში ინიშნება ბისოპროლოლი, რადგანაც არსებობს მწირი, თუმცა გარკვეული მტკიცებულება ბისოპროლოლთან მიმართებაში.

3. კვლევის მეთოდოლოგია

3.1. კვლევის დიზაინი, მასალა და მეთოდები

კვლევაში ჩართული იყო რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე 71 პაციენტი, რომლებიც მკურნალობდნენ ოთხ კლინიკურ ცენტრში (თბილისის გულის ცენტრი [თბილისი, საქართველო]; ჩაფიძის გულის ცენტრი [თბილისი, საქართველო]; სამედიცინო ცენტრი ვივამედი [თბილისი, საქართველო] და ბათუმის ირის ბორჩაშვილის სახელობის ჯანმრთელობის ცენტრი მედინა [ბათუმი, საქართველო]) 2022 წლის თებერვლიდან 2022 წლის დეკემბრამდე. კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო შემდეგი:

- ასაკი >18 -75 წელი.
- საშუალო სისტოლური არტერიული წნევა 24-საათიანი ამბულატორიული არტერიული წნევის მონიტორინგით (ABPM) $>130/80$ mmHg თერაპიული ცხოვრების წესის ჩარევისა და ფარმაკოთერაპიის შემთხვევაში, არტერიული წნევის სამი სხვადასხვა კლასის დამწევი საშუალებების ოპტიმალური დოზებით (აგფ ინჰიბიტორი/ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორი პლუს კალციუმის არხების ბლოკატორი პლუს თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკი ან აგფ ინჰიბიტორი/ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორი პლუს ბისოპროლოლი პლუს თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკი) მინიმუმ 1 თვის განმავლობაში.
- ინფორმირებული თანხმობის ხელმოწერა.

კვლევიდან გამორიცხეს პაციენტები, რომლებიც აკმაყოფილებდნენ ერთ ან მეტ კრიტერიუმს:

- ასაკი <18 ან >75 წელი.
- მძიმე ჰიპერტენზია ($\geq 180/\geq 110$ mmHg).
- მეორადი არტერიული ჰიპერტენზია.
- დოკუმენტირებული მწვავე გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ისტორია ბოლო ექვსი თვის განმავლობაში.
- დოკუმენტირებული სარქვლოვანი გულის დაავადების ისტორია.

- დოკუმენტირებული მწვავე ინფექციური დაავადების ისტორია ბოლო ექვსი თვის განმავლობაში.
- ასთმის და/ან მძიმე ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (GOLD 3 ან 4) ისტორია.
- კლინიკურად მნიშვნელოვანი არითმიები (მათ შორის ბრადიკარდია) ან გამტარობის დარღვევები.
- გულის შეგუბებითი უკმარისობა III-IV NYHA ფუნქციური კლასის.
- ბეტა-ბლოკატორების ნებისმიერი უკუჩვენება.
- კარვედილოლით მკურნალობა კვლევაში ჩართვამდე.
- $\geq$ Grade4 კატეგორიის ქრონიკული თირკმლის დაავადება ($eGFR \leq 15-29$ მლ/წთ/1.73მ²).
- დეკომპენსირებული ქრონიკული ღვიძლის დაავადება ან ღვიძლის ტრანსამინაზების ნორმალური ზედა ზღვრის (ULN) >2 -ჯერ მომატება.
- სიცოცხლისთვის საშიში თანმხლები დაავადებები ან მიმდინარე დაავადებები.
- ალკოჰოლის/ნარკოტიკების დამოკიდებულების ისტორია ბოლო ექვსი თვის განმავლობაში.
- ორსულობა და ძუძუთი კვება.
- მონაწილეობა სხვა კლინიკურ კვლევაში.
- კვლევაში მონაწილეობის შესახებ ინფორმირებული თანხმობის გაცემის შეუძლებლობა.

71 პაციენტისგან შემდგარი კვლევის პოპულაცია გადანაწილდა ორ ჯგუფად:

- ჯგუფი 1: რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე 37 პაციენტი, კარვედილოლის დამატებით მიმდინარე სამმაგ თერაპიაზე: აგფ ინჰიბიტორი/ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორი, პლუს კალციუმის არხების ბლოკატორი (CCB), პლუს თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკი.
- ჯგუფი 2: რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე 34 პაციენტი, ბისოპროლოლის კარვედილოლით ჩანაცვლებით მიმდინარე სამმაგი

თერაპიის რეჟიმში, მათ შორის აგფ ინჰიბიტორი/ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორი, თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკი და ბისოპროლოლი, კალციუმის არხების ბლოკატორების აუტანლობის მქონე პაციენტები (იხ. სურათი 1)

სურათი 1:

კვლევის ჯგუფები: კარვედილოლის თერაპიის ორი ჯგუფი სამმაგი თერაპიის მქონე პაციენტებში.



პირველადი საბოლოო წერტილი განისაზღვრა: სახლის საშუალო სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის ცვლილება კარვედილოლის დაწყებიდან 6 კვირის შემდეგ (45 ± 15 დღე) პაციენტთა ორივე ჯგუფში; ჯგუფი 1: რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტები, კარვედილოლის დამატებით მიმდინარე სამმაგ თერაპიაზე; აგფ ინჰიბიტორი/ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორი, პლუს კალციუმის არხების ბლოკატორი (CCB), პლუს თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკი და ჯგუფი 2: რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტები, ბისოპროლოლის კარვედილოლით ჩანაცვლებით მიმდინარე სამმაგი თერაპიის რეჟიმში, მათ შორის აგფ ინჰიბიტორი/ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორი, თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკი და ბისოპროლოლი, კალციუმის არხების ბლოკატორების აუტანლობის მქონე პაციენტები

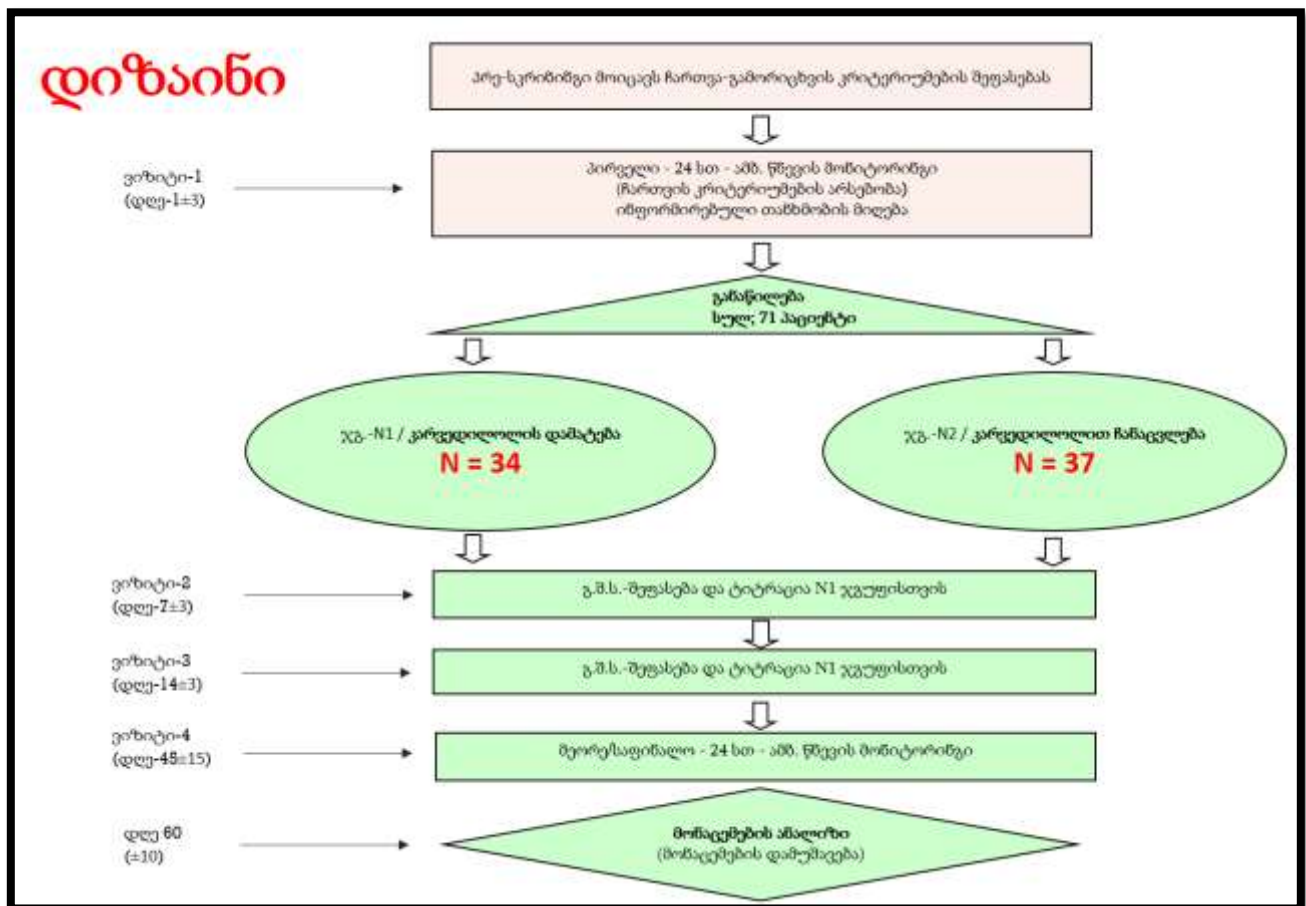
მეორადი საბოლოო წერტილები მოიცავდა კარვედილოლის მიღების დაწყებიდან 6 კვირის შემდეგ, საშუალო სისტოლური არტერიული წნევა და

გულისცემის სიხშირე ქვეჯგუფებში, სქესის და გლიკემიური პროფილის დარღვევის მიხედვით, ასევე უსაფრთხოების პარამეტრებს (ჰიპოტენზია, ბრადიკარდია).

სკრინინგის ვიზიტის დროს შეგროვდა ყველა საჭირო დემოგრაფიული მახასიათებელი და შესაბამისი ინფორმაცია, ჩატარდა 24-საათიანი ამბულატორიული არტერიული წნევის მონიტორინგი (ABPM) და ძირითადი ლაბორატორიული ტესტები. სახლის არტერიული წნევის მონიტორინგი ჩატარდა 6-კვირიანი დაკვირვების პერიოდში, ყოველკვირეული ანგარიშებით (იხ. კვლევის დიზაინი, სურათი 2).

სურათი 2:

კვლევის დიზაინისა და ჯგუფებში განაწილების სქემა.



3.2. კვლევის ეთიკური საკითხები

კვლევის პროტოკოლი განხილული და დამტკიცებული იქნა შპს თბილისის გულის ცენტრის ეთიკური კომიტეტების მიერ (თბილისი, საქართველო). კომისიამ განიხილა პროექტი და დაასკვნა, რომ კვლევის პროტოკოლის მიხედვით საკვლევი პირების უფლებები და კეთილდღეობა ადეკვატურადაა დაცული. კვლევაში ჩართულ პირებს მიეწოდებოდათ სრული ინფორმაცია კვლევის შესახებ. ყველა საკვლევი პირი აწერდა ხელს წერილობით ინფორმირებულ თანხმობას კვლევაში ჩართვასთან დაკავშირებით.

3.3. სტატისტიკური ანალიზი

კვლევის შედეგების დასამუშავებლად გამოყენებული იქნა არაპარამეტრული Mann-Whitney U ტესტი დამოუკიდებელი ნიმუშებისთვის, აღწერილობითი სტატისტიკა, პირსონის კორელაცია, ANOVA ტესტი, Z-ქულები და B კოეფიციენტები IBM SPSS Statistics პროგრამული უზრუნველყოფის ვერსია 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) გამოყენებით. სტატისტიკური მნიშვნელობა მიღებული იქნა როგორც 2-tailed $p < 0.05$.

■ 4. კვლევის შედეგები:

კვლევაში ჩართული იყო 71 პაციენტი, რომლებიც იმყოფებოდნენ სამმაგ ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიაზე და რომელთაც გამოუვლინდათ რეზისტენტული ჰიპერტენზია 24 საათიანი ამბულატორიული არტერიული წნევის მონიტორინგის ჩატარების შემდეგ. კვლევიდან არცერთი პაციენტი არ გამოთიშულა, შესაბამისად კვლევა დაასრულა ყველა ჩართულმა 71 პაციენტმა. კვლევის დასრულების შემდეგ მოხდა შეგროვებული მონაცემების დეტალური ანალიზი (იხ. თავი 4.1 მიღებული შედეგების განხილვა).

პირველ რიგში ჩატარდა კვლევის პოპულაციის საწყისი მახასიათებლების შედარება ჯგუფებს შორის, სადაც დადასტურდა თანასწორობა საწყის მახასიათებლებს და არტერიული წნევის და გულისცემის სიხშირეს შორის (იხ. ცხრილი 1).

ჩატარდა საწყისი სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის საშუალო მონაცემების შედარება კარვედილოლის დაწყებამდე და შემდეგ მკურნალობიდან 6 კვირის შემდეგ, აღნიშნული შედარება მოხდა ცალცალკე ორივე ჯგუფში, როგორც ჯგუფი-1-ში (კარვედილოლის დამატების), ასევე ჯგუფი-2-ში (ბისოპროლოლის კარვედილოლით ჩანაცვლება).

უნდა აღინიშნოს, რომ ორივე ჯგუფში კარვედილოლის ეფექტები, როგორც სისტოლურ, ისე დიასტოლურ არტერიულ წნევაზე იყო მძლავრი და თანაბარი იყო.

კარვედილოლის დამატებამ დაამტკიცა კვლევის ერთერთი ჰიპოთეზა, მან მიაღწია სისტოლური არტერიული (> 10 mmHg დაწევის) და დიასტოლური არტერიული წნევის (> 5 mmHg) კლინიკურად მნიშვნელოვანი რედუქცია ჯგუფ-1-ში. კვლევის მეორე ჰიპოთეზაც დამტკიცდა და ბისოპროლოლის კარვედილოლით ჩანაცვლებამ მეორე ჯგუფის საკვლევ პოპულაციაში გამოიწვია კლინიკურად მნიშვნელოვანი რედუქცია და კარვედილოლის ეფექტი უფრო მძლავრი იყო ვიდრე ბისოპროლოლის (იხ. ცხრილი 2).

მეორადი საბოლოო წერტილების შესაფასებლად, ჩატარდა საშუალო სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის და გულისცემის სიხშირის ანალიზი სხვადასხვა ქვეჯგუფებში, კარვედილოლის მიღებიდან 6 კვირის შემდეგ, სქესის და გლიკემიური

პროფილის დარღვევის მიხედვით (იხ. ცხრილი 3). უნდა აღინიშნოს, რომ არცერთ შემთხვევაში არ დაფიქსირებულა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ჰიპოტენზიის ან ბრადიკარდიის ეპიზოდები.

ჩატარებული რეგრესიული ანალიზით არ იყო კორელაცია საწყის ცვლადებსა და კარვედილოლის ჰიპოტენზიურ და გულისცემის დამწევ ეფექტებს შორის, აღნიშნული შედეგები წარმოდგენილია ცხრილი 4-ში.

■ 5. მიღებული შედეგების განხილვა

კვლევის პოპულაციის საწყისი მახასიათებლები:

ცხრილი 1 აჩვენებს შედარებითი ჯგუფების თანასწორობას საწყისი სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევისა და გულისცემის სიხშირის მხრივ. ასევე არ იყო მნიშვნელოვანი განსხვავებები ასაკში, მამრობითი სქესის წარმომადგენლობაში, მოწევის სტატუსში, სხეულის მასის ინდექსში (BMI), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის (LDL-C) შრატის დონეში, ჰემოგლობინ A1c (HbA1c) და მაღალი მგრძნობელობის C-რეაქტიული ცილის (hs-CRP) დონეში; გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის შეფასებაში (eGFR), მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციაში (LVEF); თანმხლებ დაავადებებში, როგორიცაა ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD), წინაგულების ფიბრილაცია/თრთოლვის (AF) ისტორია და ინსულტი; საწყისი ფარმაკოთერაპიაში (გარდა კალციუმის არხების ბლოკატორებისა 1 ჯგუფში და ბისოპროლოლისა მე-2 ჯგუფში), რაც აჩვენებს შედარებითი ჯგუფების თანასწორობას.

ცხრილი 1:

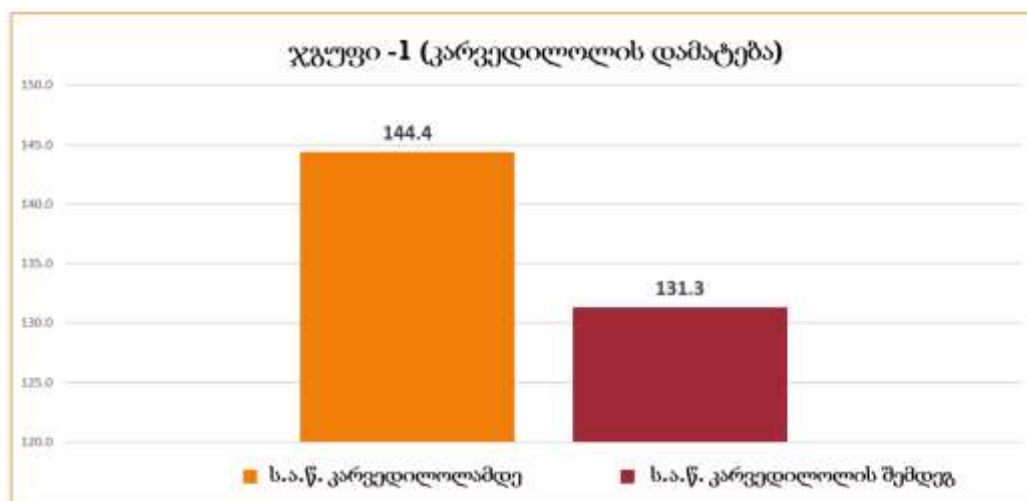
პაციენტების საწყისი მახასიათებლები (სისტოლური და დიასტოლური წნევა, გულის შეკუმშვათა სიხშირე, დემოგრაფიული და მედიკამენტური თერაპია) საკვლევ პოპულაციაში

	ჯგუფი 1 (კარგედღის დმატება) N=37	ჯგუფი 2 (კარგედილოლით ჩანაცვლება) N=34	p- value
Baseline SBP (mmHg), M±SD საწყისი ს.ა.წ. (მმ.ვწ.სვ)	144.4 ± 9.44	146.6 ± 11.4	0.377
Baseline DBP (mmHg), M±SD საწყისი დ.ა.წ. (მმ.ვწ.სვ)	82.5 ± 9.62	83.4 ± 9.04	0.687
Baseline HR (beat per min), M±SD - საწყისი გ.შ.ს.	73.6 ± 7.61	77.4 ± 8.99	0.059
Age (years), M±SD - ასაკი (წლ)	59.5 ± 11.4	60.9 ± 13.3	0.643
Male gender, n (%) - მამაკაცი	17 (45.9)	16 (47.1)	0.926
BMI, M±SD - სხეულის მასის ინდექსი	32.7 ± 6.57	30.5 ± 5.36	0.141
LDL-C (mg/dL), M±SD დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინი	110.6 ± 16.2	105.7 ± 16.2	0.211
HbA1c (%), M±SD - გლუკოზულ ჰემოგლობინი	6.27 ± 1.28	6.46 ± 1.60	0.567
Smoking, n (%) - მწეველბა(%)	10 (27)	12 (35)	0.455
eGFR (ml/min/1.73m ²), M±SD გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე	83.1 ± 9.57	83.2 ± 11.1	0.959
LVEF (%), M±SD - განდევნის ფრაქცია (%)	51.7 ± 5.34	52.2 ± 5.19	0.628
hs-CRP (mg/L), M±SD მაღალი მგრზნობელობის-CRP	1.92 ± 0.52	1.79 ± 0.64	0.354
History of AF, n (%) წინაგულთა ფიბრილაციის ანამნეზი	4(11)	2(6)	0.459
History of stroke, n (%) - ანამნეზში ინსულტი(%)	2(5)	3(9)	0.577
COPD GOLD 1 or 2, n (%) ფილტვის ქრონიკულ ობსტრუქციული ბრონქიტი	1 (2.7)	1 (2.9)	0.952
ACEis, n (%) - ა.გ.ფ-ინჰიბიტორი	19 (51.4)	18 (52.9)	0.894
ARBs, n (%) - ა.რ-ბლკერები	18 (48.6)	16 (47.1)	0.894
Thiazide/Thiazide-like diuretics, n (%) თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკები (%)	37 (100)	34 (100)	1.000
CCBs, n (%) - სისხლს საერთოანალი	37 (100)	0 (0)	0.000
Bisoprolol, n (%) - ბისოპროლოლი(%)	0 (0)	34 (100)	0.000

კარვედილოლის სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევისა, ასევე გულისცემის დამწვევი ეფექტები ასახულია ცხრილი 2-ში, რომელიც ასახავს საშუალო სახლის სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის ცვლილებას მე-6 კვირას კარვედილოლის დაწყების შემდეგ რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების ორივე ჯგუფში. სისტოლური არტერიული წნევის და დიასტოლური არტერიული წნევის საშუალო შემცირება კარვედილოლის დამატების შემდეგ სამმაგ თერაპიაზე რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ბლოკირებით (RAS-ბლოკირებით), კალციუმის არხების ბლოკატორით (CCB) და თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი შარდმდენით (ჯგუფი 1) იყო 13.8 ± 6.96 mmHg და 7.49 ± 5.31 mmHg, შესაბამისად. გულისცემის საშუალო შემცირება პაციენტების იმავე ჯგუფში იყო 5.59 ± 8.02 დარტყმა წუთში (იხ. სურათი 3, 4).

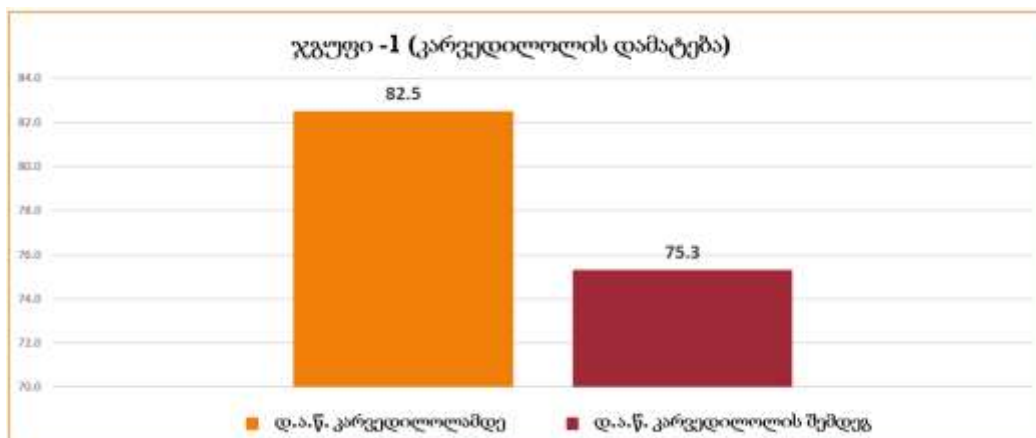
სურათი 3:

სისტოლური არტერიული წნევის ცვლილება კარვედილოლის დამატების შემდეგ.



სურათი 4:

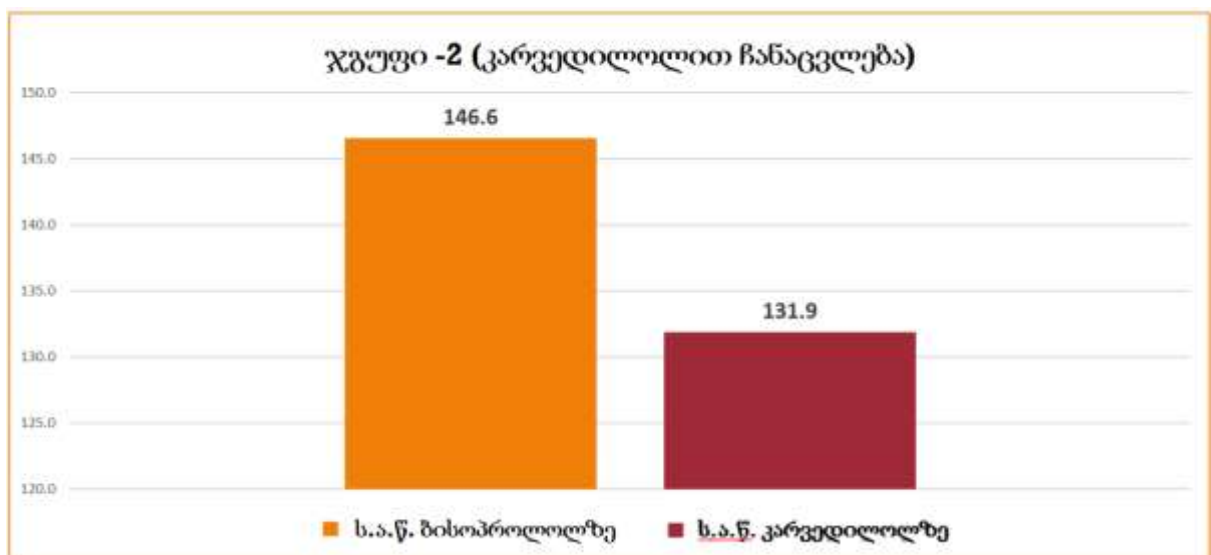
დიასტოლური არტერიული წნევის ცვლილება კარვედილოლის დამატების შემდეგ.



სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის და გულისცემის საშუალო შემცირება ბისოპროლოლიდან კარვედილოლზე გადასვლის შემდეგ მე-2 ჯგუფის პაციენტებში სამმაგ თერაპიაზე რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ბლოკირებით (RAS-ბლოკირებით), ბეტა-ბლოკერით და თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი შარდმდენით იყო 14.7 ± 9.26 mmHg, 7.79 ± 5.36 mmHg და 8.68 ± 7.74 დარტყმა წუთში, შესაბამისად (იხ. სურათი 5, 6).

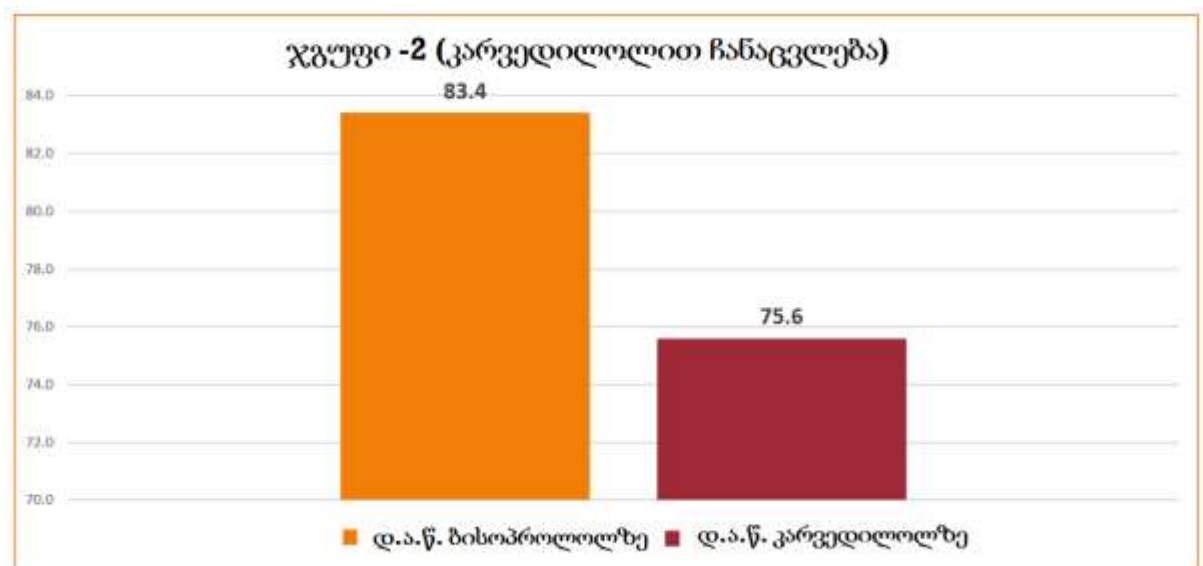
სურათი 5:

ბისოპროლოლიდან კარვედილოლზე გადასვლის შემდეგ სისტოლური არტერიული წნევის ცვლილება.



სურათი 6:

ბისოპროლოლიდან კარვედილოლზე გადასვლის შემდეგ დიასტოლური არტერიული წნევის ცვლილება



კარვედილოლის ჰიპოტენზიური და გულისცემის დამწვევი ეფექტები თანაბარი იყო ორივე ჯგუფში ($p=0.63$ Δ SBP-სთვის, $p=0.809$ Δ DBP-სთვის და $p=0.104$ Δ HR-სთვის).

მიღწეული შედეგი, სავარაუდოდ, განპირობებულია კარვედილოლის ვაზოდილატაციური ეფექტით. კარვედილოლი არის არაკარდიოსელექციური ბეტა-ბლოკერი, რომელიც ტრადიციულ ბეტა-ბლოკატორებთან შედარებით ინარჩუნებს გულის ადეკვატურ განდევნის ფრაქციას. ეს ხდება პერიფერიული ვაზოდილატაციის ფონზე გულის პოსტ-დატვირთვის შემცირების გამო. კარვედილოლი ამცირებს სისხლძარღვთა პერიფერიულ წინააღმდეგობას, რაც ასევე იწვევს არტერიული წნევის დაქვეითებას (Leonetti and Egan, 2012). ეს დამატებითი თვისება განპირობებულია იმით, რომ კარვედილოლი ბლოკავს ალფა-1 ადრენორეცეპტორებს (McTavish, Campoli-Richards, & Sorkin, 1993), (Toda, 2003), (Pedersen and Cockcroft, 2007). თუ მივიღებთ მხედველობაში სხვა მსგავსი კლინიკური სცენარის კვლევის შედეგებს, როგორიცაა PATHWAY-2 კვლევა, რომელიც აკვირდებოდა რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზიის დროს ბეტა-ბლოკერ ბისოპროლოლის დამატების ეფექტს სისტოლურ არტერიულ წნევის რედუქციაზე, კვლევამ აჩვენა, რომ ბისოპროლოლის დამატებით მიღებულ სისტოლური არტერიული წნევის რედუქცია მოხერხდა მხოლოდ -8.3 mmHg-ით, რაც გაცილებით დაბალი მაჩვენებელია ჩვენ კვლევაში არსებულ სისტოლური არტერიული წნევის რედუქციასთან მიმართებაში (-13.8 ± 6.96 mmHg). ეს მიგვანიშნებს იმაზე, რომ კარვედილოლი სავსებით შესაძლოა უფრო ეფექტური იყოს, ვიდრე ბისოპროლოლი. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ აღნიშნული კვლევა კარვედილოლზე აკვირდებოდა არამარტო სისტოლურ არამედ დიასტოლურ წნევის ცვლილებებსაც, რაც არ იყო გამოკვლეული ზემოთ მოყვანილ ანალოგიურ კვლევაში..

კვლევის ერთერთი ჰიპოთეზა იყო სისტოლური არტერიული წნევის 10 მმ.ვწ.სვ-ზე მეტად დაქვეითების შესაძლებლობა კარვედილოლის დამატების შემდეგ. აღნიშნული ციფრი მოტანილია ზოგადად კლინიკური პრაქტიკის საუკეთესო მაგალითებით და აგრეთვე ზემოთ ხსენებული კვლევის PATHWAY 2-ის შედეგების გათვალისწინებით, რომელიც ეხებოდა მსგავსი კლინიკური სცენარის რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებს.

PATHWAY-2 კვლევაში ბისოპროლოლმა შეამცირა არტერიული წნევა საშუალოდ -8.3 mmHg პლაცებოსთან შედარებით (-3.4 mmHg), თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ იგი იგივე კვლევაში სპირინოლაქტონის ჯგუფში არტერიული წნევა უკეთესად შემცირდა ბისოპროლოლთან შედარებით, კერძოდ, სპირინოლაქტონმა შეამცირა სახლის სისტოლური არტერიული წნევა 6.48 mmHg-ით უფრო ეფექტურად ვიდრე ბისოპროლოლმა. შესაბამისად ჩვენი კვლევის შედეგებით შეიძლება ითქვას, რომ კარვედილოლი უფრო უკეთ აკონტროლებს არტერიულ წნევას ვიდრე ბისოპროლოლი.

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს PATHWAY-2 კვლევისგან განსხვავებით, რომელიც ფოკუსირებული ბეტა-ბლოკერ ბისოპროლოლის გავლენაზე მხოლოდ სისტოლურ არტერიულ წნევაზე, აღნიშნული კვლევა მოიცავდა არა მხოლოდ სისტოლური, არამედ დიასტოლური არტერიული წნევის შეფასებებსაც, რის საფუძველზეც კვლევის ჰიპოთეზაში მოიაზრებოდა დიასტოლური არტერიული წნევის რედუქციის შესაძლებლობა 5 მმ.ვწყ.სვ-სა, რაც მკვლევარების აზრით წარმოადგენს კლინიკურად მნიშვნელოვან ციფრს, საუკეთესო კლინიკური პრაქტიკიდან და საერთაშორისო რეკომენდაციებიდან გამომდინარე.

კვლევის ინიცირების ფაზაში პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ 3 სხვადასხვა ჯგუფის ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტებს *(მათ შორის თიაზიდურ ან თიაზიდის მსგავსს დიურეტიკს), არასამიზნე არტერიული წნევის არსებობის და ციფრების დადგენა ხდებოდა 24 საათიანი ამბულატორიული წნევის მონიტორინგის საფუძველზე, რაც უზრუნველყოფდა არტერიული წნევის (სისტოლური და დიასტოლური) უფრო დეტალური ანალიზის საშუალებას პაციენტების სკრინინგის ფაზაზე, განსხვავებით PATHWAY-2 კვლევისგან, რომელიც ეყრდნობოდა მხოლოდ სახლის არტერიული წნევის გაზომვებს. გარდა ამისა, ჩვენი კვლევა მოიცავდა პაციენტთა კოჰორტას რეზისტენტული ჰიპერტენზიით, რომლებიც ვერ იტანდნენ კალციუმის არხების ბლოკატორებს (CCB), რაც წარმოადგენს დიდ გამოწვევას არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის პროცესში (Zanchetti, 2003). კალციუმის არხების ბლოკატორებზე აუტანლობის მქონე პაციენტების კოჰორტა ხშირად არ არის

ცალკე შესწავლილი და ამ კონკრეტული ტიპის პაციენტებში რეზისტენტული ჰიპერტენზიის კვლევები და მტკიცებულებები პრაქტიკულად არ არსებობს.

კალციუმის არხების აუტანლობის მქონე პაციენტებში (ჯგუფი 2), რომელთაც RAS-ინჰიბიტორებთან და დიურეტიკებთან (თიაზიდის მსგავსი ან თიაზიდური) ერთად მესამე მედიკამენტად ჰქონდათ დანიშნული ბისოპროლოლი, კარვედილოლით ჩანაცვლებამ გამოიწვია კლინიკურად მნიშვნელოვანი, როგორც სისტოლური, ასევე დიასტოლური არტერიული წნევის რედუქცია, რაც აგრეთვე განპირობებული უნდა იყოს კარვედილოლის ალფა-1 ადრენო რეცეფტორების ბლოკადით გამოწვეული ვაზოდილატაციური ეფექტით, რაც იწვევს არტერიული წნევის შემცირებას გულის განდევნის ფრაქციის შენარჩუნებით და ბეტა-ადრენორეცეპტორების საერთო ვაზოკონსტრიქტორული ტონუსის შემცირებით (Messerli and Grossman, 2004; Frishman, 1998).

კარვედილოლის დამატების შემდეგ, პირველ ჯგუფში რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტების 54%-მა (37-დან 20) სამიზნე არტერიულ წნევას მიაღწია, საშუალოდ, 2.65 კვირაში.

მეორე ჯგუფში კი ბისოპროლოლიდან კარვედილოლზე გადასვლამ პაციენტების 47%-ში (34-დან 16) გამოიწვია სამიზნე არტერიული წნევის მიღწევა, საშუალოდ, 2.69 კვირაში.

ცხრილი 2:

სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევისა და პულსის საშუალო მაჩვენებლები კარვედილოლით მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყებიდან 6 კვირის შემდეგ.

	ჯგუფი 1 (კარვედილოლის დმატება) N=37	p-value განსხვავება	ჯგუფი 2 (კარვედილოლით ჩანაცვლება) N=34	p-value განსხვავება
Baseline SBP (mmHg), M±SD - საწყისი ს.ა.წ.	144.4 ± 9.44	<0.0001	146.6 ± 11.4	<0.0001
SBP at week 6 (mmHg), M±SD - ს.ა.წ. 6 კვირაში	131.3 ± 8.15		131.9 ± 8.56	
Baseline DBP (mmHg), M±SD - საწყისი და.წ.	82.5 ± 9.62	<0.0001	83.4 ± 9.04	<0.0001
DBP at week 6 (mmHg), M±SD - ს.ა.დ 6 კვირაში	75.3 ± 7.10		75.6 ± 7.04	
Baseline HR (beat per min), M±SD - საწყისი გ.შ.ს.	73.6 ± 7.61	<0.0001	77.4 ± 8.99	<0.0001
HR at week 6 (beat per min), M±SD - გ.შ.ს. 6 კვირაში	68.4 ± 6.69		68.7 ± 8.76	

კარვედილოლის ეფექტი სისტოლურ და დიასტოლურ არტერიულ წნევაზე, ასევე გულისცემაზე სხვადასხვა ქვეჯგუფებში გამოტანილია ცხრილი 3-ში, სადაც ზემოთ აღნიშნული ეფექტები თანაბარია, როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში, გლიკემიური პროფილის მიუხედავად. კარვედილოლის ეფექტი არტერიული წნევის და გულისცემის სიხშირის დაქვეითებაზე სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი იყო ყველა ქვეჯგუფში. გამონაკლისია მხოლოდ გულისცემის სიხშირის შემცირება პირველი ჯგუფის პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტის (DM) გარეშე და მამრობითი სქესის პაციენტებში, ასევე მეორე ჯგუფის პაციენტებში DM-ის გარეშე (იხ. ცხრილი 3).

ცხრილი 3:

კარვედილოლის მიღების დაწყებიდან 6 კვირის შემდეგ, საშუალო სისტოლური არტერიული წნევა და გულისცემის სიხშირე ქვეჯგუფებში, სქესის და გლიკემიური პროფილის დარღვევის მიხედვით

	Baseline SBP mmHg, M±SD	SBP at 6w mmHg, M±SD	P	Baseline SBP mmHg, M±SD	SBP at 6w mmHg, M±SD	P	Baseline HR beat per min, M±SD	HR at 6w beat per min, M±SD	P
ჯგუფი 1 (კარვედილოლის დამატება)									
Male patients, n (%) მამაკაცი, n (%)	145.1 ± 9.65	132.1 ± 6.90	<0.0001	86.9 ± 9.65	78.7 ± 7.76	0.01	79.6 ± 7.34	70.9 ± 6.39	0.001
Female patients, n (%) მდედრობითი, n (%)	147.7 ± 12.9	131.8 ± 10.0	<0.0001	80.3 ± 8.07	72.9 ± 5.12	0.002	75.4 ± 10.0	66.8 ± 5.11	0.003
Patients without DM პაციენტები დიაბეტის გარეშე	149.1 ± 12.0	135.3 ± 13.2	0.045	80.6 ± 9.36	72.4 ± 4.47	0.041	76.1 ± 11.8	70.4 ± 5.45	0.231
Patients with prediabetes პაციენტები პრედიაბეტით	145.3 ± 11.4	131.6 ± 4.85	<0.0001	83.8 ± 9.36	76.0 ± 7.58	0.009	77.6 ± 9.01	68.6 ± 6.64	0.002
Patients with T2DM პაციენტები დიაბეტით	148.6 ± 12.2	130.6 ± 9.80	0.01	87.4 ± 6.27	79.4 ± 6.73	0.04	79.1 ± 6.49	67.4 ± 5.83	0.004
ჯგუფი 2 (კარვედილოლით ჩანაცვლება)									
Male patients, n (%) მამაკაცი, n (%)	146.6 ± 11.1	131.2 ± 8.54	<0.0001	88.2 ± 8.82	79.4 ± 6.60	0.002	76.9 ± 8.54	71.6 ± 8.54	0.138
Female patients, n (%) მდედრობითი, n (%)	142.7 ± 7.60	130.3 ± 7.34	<0.0001	77.7 ± 7.53	71.4 ± 5.64	0.005	71.6 ± 6.24	65.0 ± 4.90	0.001
Patients without DM პაციენტები დიაბეტის გარეშე	144.3 ± 5.82	129.9 ± 6.32	<0.0001	82.3 ± 9.00	74.2 ± 6.18	0.023	73.5 ± 6.98	68.6 ± 9.80	0.191
Patients with prediabetes პაციენტები პრედიაბეტით	145.7 ± 10.8	132.1 ± 8.51	<0.0001	84.1 ± 10.2	76.1 ± 7.84	0.015	74.7 ± 7.29	68.1 ± 5.86	0.006
Male patients, n (%) მამაკაცი, n (%)	148.6 ± 12.2	130.6 ± 9.80	0.01	87.4 ± 6.27	79.4 ± 6.73	0.04	79.1 ± 6.49	67.4 ± 5.83	0.004

რეგრესიული ანალიზით არ იყო კორელაცია საწყის ცვლადებსა და კარვედილოლის ჰიპოტენზიურ და გულისცემის დამწევ ეფექტებს შორის, აღნიშნული შედეგები წარმოდგენილია ცხრილი 4-ში.

ცხრილი 4:

კარვედილოლის ჰიპოტენზიური და გულისცემის შემამცირებელი ეფექტების რეგრესიული ანალიზი.

Model - მოდელი	Df	Mean square	F	Sig
Regression analysis of SBP-lowering effect სისტოლური წნევის დაქვეითების რეგრესიული ანალიზი	12	0.675	0.633	0.806
Regression analysis of DBP-lowering effect დიასტოლური წნევის დაქვეითების რეგრესიული ანალიზი	12	1.086	1.105	0.374
Regression analysis of HR-lowering effect გულის შეკუმშვათა სიხშირის დაქვეითების რეგრესიული ანალიზი	12	1.059	1.073	0.399

აღსანიშნავია, რომ კვლევის პირველ (სკრინინგულ) და ბოლო (კვლევის დასასრული) ვიზიტზე ყველა პაციენტს გადაეცა სპეციალური კითხვარი (იხ. დანართი 8.2, მედიკამენტური თერაპიისადმი ამყოლობის შეფასების კითხვარი), რომელიც გამოიყენება სამეცნიერო ლიტერატურაში ამა თუ იმ მკურნალობის მიმართ მედიკამენტური თერაპიის ამყოლობის შესაფასებლად (Lam, 2011). კითხვარი შედგება 12 კითხვისგან, თითოეული კითხვის დადებითად პასუხის გაცემის შემთხვევაში ენიჭება 1 ქულა, ხოლო 2-ზე მეტი ქულის აღების შემთხვევაში განიხილება, როგორც მედიკამენტურ თერაპიაზე ცუდი ამყოლობის პაციენტად. უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენს კვლევაში ყველა პაციენტს ჰქონდათ 2-ზე დაბალი ქულა, რაც ადასტურებს მკურნალობაზე კარგი ამყოლობის ფაქტს, როგორც კარვედილოლის დამატებამდე, ისე კარვედილოლის დამატების შემდეგ.

მნიშვნელოვანია აგრეთვე აღინიშნოს, რომ კვლევის მიმდინარეობისას მოხდა ბისოპროლოლის და კარვედილოლის საშუალო დღიური დოზების გამოთვლა, რათა

გამორიცხული ყოფილიყო ჯგუფებს შორის დოზების არასწორი განაწილება. სამეცნიერო ლიტერატურაში არის დადგენილი ბეტა-ბლოკერების დოზების ექვივალენტურობის საკითხი, მაგალითად 2,5 მგ ბისოპროლოლი შეესაბამება 12,5 მგ კარვედილოლს, 5 მგ ბისოპროლოლი შეესაბამება 25 მგ კარვედილოლს, 10 მგ ბისოპროლოლი კი 50 მგ კარვედილოლს დღიური დოზების განმარტებით (Choi et al., 2018). რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, ჯგუფი-1, რომლებსაც სამმაგ თერაპიაზე ემატებოდათ კარვედილოლი, მისი საშუალო დღიური დოზა შეადგენდა 32,35 მგ-ს. პაციენტებში, რომლებიც იყვნენ სამმაგ ანტიჰიპერტენზიულ მკურნალობაზე (ბისოპროლოლით, რაას-ინჰიბიტორით და დიურეტიკით) ბისოპროლოლის საშუალო დღიური დოზა შეადგენდა 5,94 მგ-ს, ხოლო ამავე ჯგუფ-2-ში ბისოპროლოლის კარვედილოლის ჩანაცვლების შემდეგ გამოითვალა კარვედილოლის საშუალო დღიური დოზა, რაც შეადგენდა 31,75 მგ-ს. კარვედილოლის დოზები არ განსხვავდებოდა ორივე ჯგუფში და იყო თანაბარი, ჯგუფი-1: 32,35 მგ/დღ, ხოლო ჯგუფი-2: 31,75 მგ/დღ (0,6 მგ არ ჩაითვალა ფარმაკოლოგიურად და კლინიკურად მნიშვნელოვან სხვაობად). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ბისოპროლოლის საშუალო დღიური დოზა კარვედილოლის ჩანაცვლების ჯგუფში (ჯგუფი-2) შეადგენდა 5,94 მგ-ს, რაც ადექვატურად ექვივალენტურია კარვედილოლის დღიურ 31,75 მგ დოზისა (იხ . დანართი 8.3).

6. დასკვნები და რეკომენდაციები

6.1. დასკვნები

- ეს არის პირველი კლინიკური კვლევა, რომელიც აფასებს კარვედილოლის ეფექტურობას ესენციური ჰიპერტენზიის, მისი რეზისტენტული ფორმის დროს, მათ შორის პაციენტებში კალციუმის არხების ბლოკერების აუტანლობით. ეს პაციენტები არიან 18 წლიდან 75 წლის ასაკამდე, რომელთაც არ აქვთ მეორადი ან მძიმე არტერიული ჰიპერტენზია ($<180/110$ მმ.ვწყ.სვ), არ აქვთ მწვავე კარდიოვასკულური ან ინფექციური დაავადებები, არ აქვთ რაიმე სახის შეზღუდვა ან აუტანლობა ბეტა-ბლოკერების მიმართ, არ აქვთ თირკმლის მძიმე უკმარისობა ($\geq$ Grade 4 კატეგორიის თირკმლის ქრონიკული დაავადება, $eGFR \leq 15-29$ მლ/წთ).
- რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში კარვედილოლის დამატებამ პაციენტებში სამმაგ ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტებზე გამოიწვია სისტოლური არტერიული წნევის კლინიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება (-13.8 mmHg). ამავე ჯგუფის პაციენტებში კარვედილოლის დამატებამ გამოიწვია დიასტოლური არტერიული წნევის კლინიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება (-7.49 ± 5.31 mmHg).
- რეზისტენტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, კალციუმის არხების ბლოკერების აუტანლობით, სამმაგ ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტზე ბისოპროლოლის კარვედილოლით ჩანაცვლებამ გამოიწვია სისტოლური წნევის კლინიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება (14.7 ± 9.26 mmHg). ამავე ჯგუფის პაციენტებში დიასტოლური არტერიული წნევა ასევე კლინიკურად მნიშვნელოვნად შემცირდა (7.79 ± 5.36 mmHg).
- ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ კარვედილოლი ეფექტური და უსაფრთხოა რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში.
- კარვედილოლმა აჩვენა უპირატესობა ბისოპროლოლთან შედარებით, როგორც სისტოლური, ასევე დიასტოლური არტერიული წნევის ეფექტური და კლინიკურად მნიშვნელოვანი დაქვეითების კუთხით.

6.2. რეკომენდაციები

- ჩვენი კვლევის თანახმად რეკომენდირებულია განხილულ იქნას მესამე თაობის ვაზოდilatაციური ბეტა-ბლოკერის, კარვედილოლის დამატება სამმაგ ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიაზე (რენინ ანგიოტენზინ ალდოსტერონის ინჰიბიტორით, კალციუმის არხების ბლოკატორით და თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკებით) რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზიის დროს, რათა მოხდეს სისტოლური და დიასტოლური წნევის კლინიკურად მნიშვნელოვანი დაქვეითება.
- ჩვენი კვლევის თანახმად რეკომენდირებულია ბისოპროლოლის ჩანაცვლება ვაზოდilatაციური ეფექტის მქონე კარვედილოლით პაციენტებში, რეზისტენტული ჰიპერტენზიით, რომელთაც კალციუმის არხების აუტანლობის გამო დანიშნული აქვთ სამმაგი ანტიჰიპერტენზიული თერაპია ბეტა-ბლოკერ-ბისოპროლოლით, რენინ ანგიოტენზინ სისტემის ინჰიბიტორებით და თიაზიდური/თიაზიდის მსგავსი დიურეტიკებით.

7. ბიბლიოგრაფია

1. Kibone, W., Bongomin, F., Okot, J., Nansubuga, A. L., Tentena, L. A., Nuwamanya, E. B., ... & Kaddumukasa, M. (2023). High blood pressure prevalence, awareness, treatment, and blood pressure control among Ugandans with rheumatic and musculoskeletal disorders. *Plos One*, 18(8), e0289546.
2. Camafort, M., A. Dzudie, B. Ivanovic, N. Johnson, J. Magne, J. M. Mostaza Prieto, I. Pecin, A. Postadzhian, T. Shaburishvili, and D. Vinereanu. "Blood pressure control and cardiovascular risk assessment in patients with hypertension: a pooled analysis of 6 countries in Eastern and Southern Europe (SNAPSHOT study)." *European Heart Journal* 45, no. Supplement_1 (2024): ehae666-2549.
3. Cardoso, Claudia RL, and Gil F. Salles. "Refractory hypertension and risks of adverse cardiovascular events and mortality in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study." *Journal of the American Heart Association* 9, no. 17 (2020): e017634.
4. Carey, Robert M., David A. Calhoun, George L. Bakris, Robert D. Brook, Stacie L. Daugherty, Cheryl R. Dennison-Himmelfarb, Brent M. Egan et al. "Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association." *Hypertension* 72, no. 5 (2018): e53-e90
5. Williams, Bryan, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis Clement et al. "2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension." *Blood pressure* 27, no. 6 (2018): 314-340
6. Williams, Bryan, Thomas M. MacDonald, Steve Morant, David J. Webb, Peter Sever, Gordon McInnes, Ian Ford et al. "Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial." *The Lancet* 386, no. 10008 (2015): 2059-2068
7. Basile, Jan N. "One size does not fit all: the role of vasodilating β -blockers in controlling hypertension as a means of reducing cardiovascular and stroke risk." *The American journal of medicine* 123, no. 7 (2010): S9-S15

8. Gheorghiade, Mihai, Wilson S. Colucci, and Karl Swedberg. "β-blockers in chronic heart failure." *Circulation* 107, no. 12 (2003): 1570-1575.
9. Jacob, Stephan, Kristian Rett, Matthias Wicklmayr, Bhuvnesh Agrawal, Hans J. Augustin, and Günther-J. Dietze. "Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study." *Journal of hypertension* 14, no. 4 (1996): 489-494.
10. Kukin, Marrick L., Jill Kalman, Robert H. Charney, Daniel K. Levy, Cathleen Buchholz-Varley, Ofelia N. Ocampo, and Calvin Eng. "Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure." *Circulation* 99, no. 20 (1999): 2645-2651.
11. Esler, Murray, Sverre E. Kjeldsen, Atul Pathak, Guido Grassi, Reinhold Kreutz, and Giuseppe Mancia. "Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified." *Blood Pressure* 31, no. 1 (2022): 210-224.
12. Taddei, Stefano, Nqoba Tsabedze, and Ru-San Tan. "β-blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications." *Current Medical Research and Opinion* 40, no. sup1 (2024): 15-23.
13. Calhoun, David A., Daniel Jones, Stephen Textor, David C. Goff, Timothy P. Murphy, Robert D. Toto, Anthony White et al. "Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research." *Hypertension* 51, no. 6 (2008): 1403-1419.
14. Jabbour, Andrew, Peter S. Macdonald, Anne M. Keogh, Eugene Kotlyar, Soren Mellekmjaer, Cathie F. Coleman, Maros Elsik, Henry Krum, and Christopher S. Hayward. "Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial." *Journal of the American College of Cardiology* 55, no. 17 (2010): 1780-1787.
15. Wang, Yu, Jun S. Lee, Lisa M. Pollack, Ashutosh Kumar, Sally Honeycutt, and Feijun Luo. "Health Care Expenditures and Use Associated with Hypertension Among US Adults." *American journal of preventive medicine* 67, no. 6 (2024): 820-831.

16. Aune, Dagfinn, Wentao Huang, Jing Nie, and Yafeng Wang. "Hypertension and the risk of all- cause and cause- specific mortality: an outcome- wide association study of 67 causes of death in The National Health Interview Survey." *BioMed Research International* 2021, no. 1 (2021): 9376134
17. Kaplan, Robert C., Bruce M. Psaty, Susan R. Heckbert, Nicholas L. Smith, and Rozenn N. Lemaitre. "Blood pressure level and incidence of myocardial infarction among patients treated for hypertension." *American journal of public health* 89, no. 9 (1999): 1414-1417
18. Katsanos, Aristeidis H., Angeliki Filippatou, Efsthios Manios, Spyridon Deftereos, John Parissis, Alexandra Frogoudaki, Agathi-Rosa Vrettou et al. "Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials." *Hypertension* 69, no. 1 (2017): 171-179
19. PROGRESS Collaborative Group. "Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack." *The Lancet* 358, no. 9287 (2001): 1033-1041.
20. Burnier, Michel, and Aikaterini Damianaki. "Hypertension as cardiovascular risk factor in chronic kidney disease." *Circulation research* 132, no. 8 (2023): 1050-1063.
21. Klag, Michael J., Paul K. Whelton, Bryan L. Randall, James D. Neaton, Frederick L. Brancati, Charles E. Ford, Neil B. Shulman, and Jeremiah Stamler. "Blood pressure and end-stage renal disease in men." *New England Journal of Medicine* 334, no. 1 (1996): 13-18.
22. Lee, Haekyung, Soon Hyo Kwon, Jin Seok Jeon, Hyunjin Noh, Dong Cheol Han, and Hyounghae Kim. "Association between blood pressure and the risk of chronic kidney disease in treatment-naïve hypertensive patients." *Kidney research and clinical practice* 41, no. 1 (2021): 31.
23. Sim, John J., Jiaxiao Shi, Csaba P. Kovesdy, Kamyar Kalantar-Zadeh, and Steven J. Jacobsen. "Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population." *Journal of the American College of Cardiology* 64, no. 6 (2014): 588-597.
24. Pugh, Dan, Peter J. Gallacher, and Neeraj Dhaun. "Management of hypertension in chronic kidney disease." *Drugs* 79, no. 4 (2019): 365-379.

25. Hsu, Chi-yuan, Charles E. McCulloch, Jeanne Darbinian, Alan S. Go, and Carlos Iribarren. "Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease." *Archives of internal medicine* 165, no. 8 (2005): 923-928.
26. Tozawa, Masahiko, Kunitoshi Iseki, Chiho Iseki, Kozen Kinjo, Yoshiharu Ikemiya, and Shuichi Takishita. "Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women." *Hypertension* 41, no. 6 (2003): 1341-1345.
27. Abraham, Andrew T., Sanaullah Mojaddedi, Isaac H. Loseke, and Christopher Bray. "Hypertension in Patients With Peripheral Artery Disease: An Updated Literature Review." *Cureus* 16, no. 6 (2024).
28. Gallo, G. and Savoia, C., 2024. Hypertension and Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12), p.6661.
29. Parcha, Vibhu, Nirav Patel, Rajat Kalra, Joonseok Kim, Orlando M. Gutierrez, Garima Arora, and Pankaj Arora. "Incidence and implications of atrial fibrillation/flutter in hypertension: insights from the SPRINT trial." *Hypertension* 75, no. 6 (2020): 1483-1490.
30. Klein, R., and B. E. K. Klein. "Blood pressure control and diabetic retinopathy." *British Journal of Ophthalmology* 86, no. 4 (2002): 365-367.
31. Kim, Hae Rang, Nang Kyeong Lee, Christopher Seungkyu Lee, Suk Ho Byeon, Sung Soo Kim, Seung Won Lee, and Yong Joon Kim. "Retinal vascular occlusion risks in high blood pressure and the benefits of blood pressure control." *American Journal of Ophthalmology* 250 (2023): 111-119.
32. Ettehad, Dena, Connor A. Emdin, Amit Kiran, Simon G. Anderson, Thomas Callender, Jonathan Emberson, John Chalmers, Anthony Rodgers, and Kazem Rahimi. "Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet* 387, no. 10022 (2016): 957-967.
33. Carey, Robert M., Paul Muntner, Hayden B. Bosworth, and Paul K. Whelton. "Prevention and control of hypertension: JACC health promotion series." *Journal of the American College of Cardiology* 72, no. 11 (2018): 1278-1293.
34. Whelton, Paul K., Robert M. Carey, Wilbert S. Aronow, Donald E. Casey, Karen J. Collins, Cheryl Dennison Himmelfarb, Sondra M. DePalma et al. "2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the

- prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." *Journal of the American College of Cardiology* 71, no. 19 (2018): e127-e248.
35. Williams, Bryan, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L. Clement et al. "2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)." *European heart journal* 39, no. 33 (2018): 3021-3104.
 36. Zhu, Jiaying, Ning Chen, Muke Zhou, Jian Guo, Cairong Zhu, Jie Zhou, Mengmeng Ma, and Li He. "Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (2021).
 37. Lee, Eun Mi. "Calcium channel blockers for hypertension: Old, but still useful." *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy* 5, no. 4 (2023): 113-125.
 38. Ferreira, Rafael. "Thiazide diuretics in hypertension." *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice* 35, no. 18 (2010).
 39. Messerli, Franz H., Ehud Grossman, and Anthony F. Lever. "Do thiazide diuretics confer specific protection against strokes?." *Archives of internal medicine* 163, no. 21 (2003): 2557-2560.
 40. Davis, Barry R., Linda B. Piller, Jeffrey A. Cutler, Curt Furberg, Kay Dunn, Stanley Franklin, David Goff et al. "Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial." *Circulation* 113, no. 18 (2006): 2201-2210
 41. Salvetti, Antonio, and Lorenzo Ghiadoni. "Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update." *Journal of the American Society of Nephrology* 17, no. 4_suppl_2 (2006): S25-S29.
 42. Wald, David S., Malcolm Law, Joan K. Morris, Jonathan P. Bestwick, and Nicholas J. Wald. "Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials." *The American journal of medicine* 122, no. 3 (2009): 290-300.
 43. UK, National Clinical Guideline Centre. "Hypertension: The Clinical Management of

Primary Hypertension in Adults [Internet]." (2011).

44. Neal, B · MacMahon, S · Chapman, N, Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood- pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials, *Lancet*. 2000; **356**:1955-1964
45. Thomopoulos, Costas, Gianfranco Parati, and Alberto Zanchetti. "Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses." *Journal of hypertension* 33, no. 7 (2015): 1321-1341.
46. Heidenreich, Paul A., Tina T. Lee, and Barry M. Massie. "Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials." *Journal of the American College of Cardiology* 30, no. 1 (1997): 27-34.
47. Danesh, Arash, and P. Christopher H. Gottschalk. "Beta-blockers for migraine prevention: a review article." *Current treatment options in neurology* 21 (2019): 1-13.
48. Mancia, Giuseppe, Sverre E. Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Atul Pathak, Guido Grassi, and Murray Esler. "Individualized beta-blocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: indications beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines." *Hypertension* 79, no. 6 (2022): 1153-1166.
49. Alcocer, Luis Antonio, Alfonso Bryce, David De Padua Brasil, Joffre Lara, Javier Moreno Cortes, Daniel Quesada, and Pablo Rodriguez. "The pivotal role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in hypertension management and cardiovascular and renal protection: a critical appraisal and comparison of international guidelines." *American Journal of Cardiovascular Drugs* 23, no. 6 (2023): 663-682.
50. Beckett, Nigel S., Ruth Peters, Astrid E. Fletcher, Jan A. Staessen, Lisheng Liu, Dan Dumitrascu, Vassil Stoyanovsky et al. "Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older." *New England Journal of Medicine* 358, no. 18 (2008): 1887-1898.
51. Lithell, Hans, Lennart Hansson, Ingmar Skoog, Dag Elmfeldt, Albert Hofman, Bertil Olofsson, Peter Trenkwalder, Alberto Zanchetti, and SCOPE Study Group. "The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial." *Journal of hypertension* 21, no. 5 (2003): 875-886.

52. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. "Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients." *New England Journal of Medicine* 342, no. 3 (2000): 145-153.
53. Dahlöf, Björn, Peter S. Sever, Neil R. Poulter, Hans Wedel, D. Gareth Beevers, Mark Caulfield, Rory Collins et al. "Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial." *The Lancet* 366, no. 9489 (2005): 895-906.
54. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. "Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial." *The Lancet* 372, no. 9644 (2008): 1174-1183.
55. Julius, Stevo, Sverre E. Kjeldsen, Michael Weber, Hans R. Brunner, Steffan Ekman, Lennart Hansson, Tsushung Hua et al. "Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial." *The Lancet* 363, no. 9426 (2004): 2022-2031.
56. NAVIGATOR Study Group. "Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events." *New England Journal of Medicine* 362, no. 16 (2010): 1477-1490.
57. Ontarget Investigators. "Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events." *New England Journal of Medicine* 358, no. 15 (2008): 1547-1559.
58. European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. "Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)." *The Lancet* 362, no. 9386 (2003): 782-788.
59. PEACE Trial Investigators. "Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease." *New England Journal of Medicine* 351, no. 20 (2004): 2058-2068.
60. Pitt, Bertram, Blair O'Neill, Robert Feldman, Roberto Ferrari, Leonard Schwartz,

- Harald Mudra, Theodore Bass et al. "The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function." *The American journal of cardiology* 87, no. 9 (2001): 1058-1063.
61. Pfeffer, Marc A., Eugene Braunwald, Lemuel A. Moyé, Lofty Basta, Edward J. Brown Jr, Thomas E. Cuddy, Barry R. Davis et al. "Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial." *New England journal of medicine* 327, no. 10 (1992): 669-677.
 62. Swedberg, Karl, Peter Held, John Kjekshus, Knut Rasmussen, Lars Rydén, and Hans Wedel. "Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II)." *New England Journal of Medicine* 327, no. 10 (1992): 678-684.
 63. Study, The Acute Infarction Ramipril Efficacy AIRE. "Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure." *The Lancet* 342, no. 8875 (1993): 821-828.
 64. Køber, Lars, Christian Torp-Pedersen, Jan E. Carlsen, Henning Bagger, Per Eliassen, Kjeld Lyngborg, Jørgen Videbæk et al. "A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction." *New England Journal of Medicine* 333, no. 25 (1995): 1670-1676.
 65. Ambrosioni, Ettore, Claudio Borghi, and Bruno Magnani. "The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction." *New England Journal of Medicine* 332, no. 2 (1995): 80-85.
 66. Dickstein, Kenneth, and John Kjekshus. "Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial." *The Lancet* 360, no. 9335 (2002): 752-760.
 67. Pfeffer, Marc A., John JV McMurray, Eric J. Velazquez, Jean-Lucien Rouleau, Lars Køber, Aldo P. Maggioni, Scott D. Solomon et al. "Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or

- both." *New England Journal of Medicine* 349, no. 20 (2003): 1893-1906.
68. Consensus Trial Study Group*. "Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure." *New England Journal of Medicine* 316, no. 23 (1987): 1429-1435.
 69. SOLVD Investigators*. "Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure." *New England Journal of Medicine* 325, no. 5 (1991): 293-302.
 70. Granger, Christopher B., John JV McMurray, Salim Yusuf, Peter Held, Eric L. Michelson, Bertil Olofsson, Jan Östergren, Marc A. Pfeffer, and Karl Swedberg. "Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial." *The Lancet* 362, no. 9386 (2003): 772-776.
 71. Cohn, Jay N., and Gianni Tognoni. "A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure." *New England Journal of Medicine* 345, no. 23 (2001): 1667-1675.
 72. Yusuf, Salim, Hans-Christoph Diener, Ralph L. Sacco, Daniel Cotton, Stephanie Öunpuu, William A. Lawton, Yuko Palesch et al. "Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events." *New England Journal of Medicine* 359, no. 12 (2008): 1225-1237.
 73. Patel, Anushka. "Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial." *The Lancet* 370, no. 9590 (2007): 829-840.
 74. Brenner, Barry M., Mark E. Cooper, Dick De Zeeuw, William F. Keane, William E. Mitch, Hans-Henrik Parving, Giuseppe Remuzzi, Steven M. Snapinn, Zhonxin Zhang, and Shahnaz Shahinfar. "Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy." *New England journal of medicine* 345, no. 12 (2001): 861-869.
 75. Lewis, Edmund J., Lawrence G. Hunsicker, William R. Clarke, Tomas Berl, Marc A. Pohl, Julia B. Lewis, Eberhard Ritz, Robert C. Atkins, Richard Rohde, and Itamar Raz. "Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 345, no. 12

(2001): 851-860.

76. Parving, Hans-Henrik, Hendrik Lehnert, Jens Bröchner-Mortensen, Ramon Gomis, Steen Andersen, and Peter Arner. "The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 345, no. 12 (2001): 870-878.
77. Imai, E., J. C. N. Chan, S. F. Ito, T. Yamasaki, F. Kobayashi, M. Haneda, H. Makino, and ORIENT Study Investigators. "Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study." *Diabetologia* 54 (2011): 2978-2986.
78. Haller, Hermann, Sadayoshi Ito, Joseph L. Izzo Jr, Andrzej Januszewicz, Shigehiro Katayama, Jan Menne, Albert Mimran et al. "Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 364, no. 10 (2011): 907-917.
79. Miranda, Roberto Dischinger, Décio Mion Jr, João Carlos Rocha, Oswaldo Kohlmann Jr, Marco Antonio Mota Gomes, José Francisco Kerr Saraiva, Celso Amodeo, and Bráulio Luna Filho. "An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study." *Clinical therapeutics* 30, no. 9 (2008): 1618-1628.
80. Leonetti, Gastone, and Colin G. Egan. "Use of carvedilol in hypertension: an update." *Vascular Health and Risk Management* (2012): 307-322.
81. Zanchetti, Alberto. "Emerging data on calcium- channel blockers: The COHORT study." *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer- Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease* 26, no. S2 (2003): 17-20.
82. Lam, Annie. "Practice innovations: delivering medication therapy management services via videoconference interviews." *The Consultant Pharmacist* 26, no. 10 (2011): 764-774.
83. Choi, Dong-Ju, Chan Soon Park, Jin Joo Park, Hae-Young Lee, Seok-Min Kang, Byung-Su Yoo, Eun-Seok Jeon et al. "Assessment of clinical effect and treatment quality of immediate-release carvedilol-IR versus SLOW release carvedilol-SR in Heart Failure

- patients (SLOW-HF): study protocol for a randomized controlled trial." *Trials* 19 (2018): 1-9.
84. McTavish, Donna, Deborah Campoli-Richards, and Eugene M. Sorkin. "Carvedilol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy." *Drugs* 45 (1993): 232-258.
85. Toda, Noboru. "Vasodilating β -adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics." *Pharmacology & therapeutics* 100, no. 3 (2003): 215-234.
86. Pedersen, Michala E., and John R. Cockcroft. "The vasodilatory beta-blockers." *Current hypertension reports* 9, no. 4 (2007): 269-277.
87. Messerli, Franz H., and Ehud Grossman. " β -blockers in hypertension: is carvedilol different?." *The American journal of cardiology* 93, no. 9 (2004): 7-12.
88. Frishman, William H. "Carvedilol." *New England Journal of Medicine* 339, no. 24 (1998): 1759-1765.

■ 8. დოქტორანტის მიერ დისერტაციის თემასთან გამოქვეყნებული ნაშრომების სია.

1. Kereselidze, Zviad, et al. "Carvedilol In Resistant Arterial Hypertension: A Case Report." *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal* 10.1 (2025): 15-17.
2. KERESOLIDZE, ZVIAD, et al. "ARTERIAL HYPERTENSION: A HEAVY BURDEN ON THE HEALTHCARE SYSTEM AND THE ROLE OF BETA-BLOCKERS IN RESISTANT HYPERTENSION (LITERATURE REVIEW)." *Experimental and Clinical Medicine Georgia* 1 (2025): 28-37.
3. Kereselidze, Z., et al. "CARVEDILOL IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED AND RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION." *Georgian medical news* 355 (2024): 217-224.

■ 9. დანართები:

დანართი 1. საინფორმაციო ფურცელი და ინფორმირებული თანხმობის ფორმა

კვლევის სახელწოდება

კარვედილოლი პაციენტებში რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზიით.

პროგრამის ხელმძღვანელები

პროფესორი ვახტანგ ჭუმბურიძე

მკვლევარი

ზვიად კერესელიძე

ცენტრი

თბილისის გულის ცენტრი

საკონტაქტო ინფორმაცია

+995 599507187, zviad.kereselidze@gmail.com

მისამართი

0186, თბილისი ა. პოლიტკოვსკაიას 3ა, სახლი-4, ბინა-15.

მოკლე მიმოხილვა

წინამდებარე საინფორმაციო ფურცლით გაცნობებთ კვლევის შესახებ, რომელშიც მონაწილეობის სურვილი თქვენ შეიძლება გქონდეთ.

ჩვენი მიზანია, მოგაწოდოთ სრული ინფორმაცია, რათა თქვენ შეაფასოთ და გადაწყვიტოთ გსურთ თუ არა კვლევაში მონაწილეობა. ამ მიზნით, გთხოვთ, ყურადღებით გაეცნოთ თანხმობის ფორმას. გთხოვთ, გადაწყვეტილების მიღებამდე განიხილოთ ეს საკითხი თქვენს ოჯახის წევრებთან ერთად. კვლევასთან დაკავშირებით ნებისმიერი კითხვით გთხოვთ მიმართოთ მკვლევარს.

კვლევაში მონაწილეობის შესახებ დადებითი გადაწყვეტილების შემთხვევაში, თქვენ ჩაერთვებით კვლევაში და გადმოგეცემათ თანხმობის ფორმის ხელმოწერილი დოკუმენტის ასლი.

კვლევაში ჩართვა

გაცნობებთ, რომ კვლევაში მონაწილეობა ნებაყოფლობითია. შესაბამისად, თქვენი გადასაწყვეტია, მიიღებთ თუ არა მასში მონაწილეობას. გარდა ამისა, თქვენ შეგიძლიათ ნებისმიერ დროს შეცვალოთ თქვენი გადაწყვეტილება და გააუქმოთ თქვენი თანხმობა. ასეთი გადაწყვეტილება არ გამოიწვევს რაიმე სახის ჯარიმის დაწესებას და თქვენთვის სამართლიანად განკუთვნილი სარგებლის დაკარგვას. თუკი თქვენ გადაწყვეტთ კვლევაში მონაწილეობის მიღებას, თქვენ ხელი უნდა მოაწეროთ ინფორმირებული თანხმობის ფორმას.

კვლევის მიზანი

ამ კვლევის მთავარი მიზანია თქვენი მაღალი არტერიული წნევის დაქვეითება, რათა მივაღწიოთ სამიზნე არტერიული წნევის ციფრების მიღწევას. ამ მიზნით უნდა დაინიშნოს მედიკამენტი კარვედილოლი, რომელიც არის ვაზოდilatაციული ეფექტის მქონე ბეტა-ბლოკერი და რომლის ეფექტის შემოწმება უნდა მოხდეს დანიშნიდან 6 კვირის ვადაზე.

კვლევის ზოგადი აღწერა

პირველ რიგში უნდა ჩატარდეს 24 საათიანი ამბულატორიული არტერიული წნევის მონიტორინგი და დადასტურდეს, რომ მიუხედავად სამმაგი ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტური თერაპიისა არტერიული წნევის ციფრები არ არის კონტროლირებული, შემდეგ მოხდება თქვენ დანიშნულებაში კარვედილოლის დამატება და დანიშნულების კორექციის შემდეგ თქვენ უნდა ჩაატაროთ რამდენიმე ვიზიტი მედიკამენტის ეფექტურობის და მისი უსაფრთხოების პროფილის შესამოწმებლად.

ამ მიზნით თქვენ უნდა ჩაატაროთ პირველი ვიზიტი მედიკამენტ კარვედილოლის დანიშნიდან 2 კვირაში, აწარმოთ არტერიული წნევის და პულსის მონაცემების ჩანაწერები ბინაზე (წნევის და პულსის მონაცემები უნდა ჩაწეროთ სპეციალურად თქვენთვის გადმოცემულ ცხრილში) და წარმოადგინოთ ყველა ვიზიტზე. ამ ვიზიტზე შესაძლებელია მოხდეს მედიკამენტ კარვედილოლის დოზის გაზრდის საკითხის განხილვა, რაც დამოკიდებული იქნება თქვენი პულსის და არტერიული წნევის მონაცემებზე.

მეორე ვიზიტი ტარდება 6 კვირის ვადაზე, სადაც წყდება დაკვირვების პერიოდი და თქვენ ასრულებთ კვლევაში მონაწილეობას. ამ ვიზიტზე ხდება თქვენს მიერ პულსის და წნევის აღწერების ცხრილის ჩვენთვის გადმოცემა, განიხილება მედიკამენტების ამჟამინდური საკითხი, განიხილება თქვენი ჯანმრთელობის მდგომარეობა, გამოირიცხება სხვა ხელისშემშლელი ფაქტორების არსებობა, რამაც შეიძლება იქონიოს გავლენა თქვენი არტერიული წნევის მონაცემებზე. საბოლოოდ კი დადგინდება კარვედილოლის ეფექტი თქვენი წნევის დარეგულირების თვალსაზრისით.

კვლევაში მონაწილეობის სარგებელი და თანმდევი რისკები

პოტენციური ნაკლოვანებები და რისკები: რადგანაც აღნიშნული სტრატეგია და ბეტა-ბლოკერის გამოყენება რეზისტენტული ჰიპერტენზიის დროს ზოგადად აღიარებულია სამკურნალო გაიდლაინებით და ეს მკურნალობის სქემა არ არის ექსპერიმენტული, შეიძლება ითქვას, რომ ეს კვლევა ზიანის მომტანი არ არის თქვენთვის. არსებობს გარკვეული მკტიცებულებები ბეტა-ბლოკერ ბისოპროლოლზე, რომელმაც დაადასტურა სუსტად გამოხატული ეფექტურობა არტერიული წნევის დაქვეითების თვალსაზრისით მსგავსი კლინიკური სცენარის მქონე პაციენტებში, თუმცა კარვედილოლის ეფექტის შესახებ ინფორმაცია და მკტიცებულებები მწირია სამედიცინო ლიტერატურაში. ერთის მხრივ ბეტა-ბლოკერის და ზოგადად ნებისმიერი წნევის ან პულსის დამწვევი საშუალების გამოყენებისას აუცილებელია შეფასდეს მისი უსაფრთხოების პროფილი, რადგანაც მედიკამენტმა შეიძლება გამოიწვიოს მკვეთრი ბრადიკარდია (პულსის გაიშვიათება, გულის შეკუმშვათა სიხშირე ნაკლები < 60-ზე წუთში) ან ჰიპოტენზია (დაბალი არტერიული წნევა), რამაც შეიძლება გამოავლინოს ისეთი სიმპტომები, როგორიცაა თავბრუსხვევა, სისუსტე, გონების დაბინდვის შეგძრნება, აღნიშნული სიმპტომები შეიძლება იყოს მედიკამენტის გვერდითი მოვლენა და ასეთი სიმპტომების ან თქვენ არტერიული და პულსის ჩანაწერებში დაბალი წნევის ან პულსის გამოვლენის შემთხვევაში უნდა მოგვმართოთ დაუყოვნებლივ. მეორეს მხრივ კი უნდა აღინიშნოს, რომ ეს გვერდითი

მოვლენა გამოსწორებადია მედიკამენტის მოხსნის ან მისი დოზის შემცირების შემდეგ. რაც შეეხება მედიკამენტის დანიშვნის სარგებელს, რადგანაც კარვედილოლი არის მესამე თაობის, ვაზოდილატაციული ეფექტის მქონე არასელექტიური ბეტა-ბლოკერი, დამატებით მაქვს აქვს ალფა-ბლოკადის თვისება, რის გამოც მიგვაჩნია, რომ იგი იქნება ეფექტური თქვენი წნევის ადექვატურად დაქვეითების თვალსაზრისით, რაც საჭიროებს დადასტურებას.

კონფიდენციალურობა და მონაცემთა მართვა

კითხვარის იდენტიფიცირების მეთოდი: კვლევაში ჩართვის შემდეგ მოხდება პაციენტის ინიციალებით და ნუმერაცია. თითოეულ მონაწილეს მიენიჭება თავისი უნიკალური კოდი, რომელიც მოგვცემს პაციენტის მონაცემების იდენტიფიცირების შესაზღებლობას. თქვენი მონაცემების უცხო პირისთვის გადაცემა ან მისი გავრცელება არ მოხდება, ისიც აღსანიშნავია, რომ პაციენტის იდენტობის ან მის სამედიცინო ისტორიის და მინიჭებული კოდის ერთმანეთთან დაკავშირება უცხო პირათათვის შეუძლებელია. კოდის დაკავშირება მონაწილის პიროვნებასთან შეუძლია მხოლოდ თბილისის გულის ცენტრში მყოფ პროგრამის ხელმძღვანელს და მკვლევარს. მონაწილე სუბიექტების პერსონალური მონაცემების მართვა, მიწოდება, დამუშავება, გამოყენება და გადამისამართება განხორციელდება პერსონალური მონაცემების დაცვის შესახებ საქართველოს კანონმდებლობის შესაბამისად. თქვენი იდენტობა კონფიდენციალური იქნება, გარდა ისეთი გამონაკლისი შემთხვევებისა, როგორიცაა საგანგაშო სამედიცინო მდგომარეობა და კანონის სხვა მოთხოვნები.

თანხმობის გაუქმების სურვილის შემთხვევაში მონაცემთა ბაზაში არ შევა არავითარი ახალი მონაცემი. თუმცა, აქამდე დაგროვებული მონაცემები გამოყენებული იქნება.

თქვენი მონაცემების შენახვა: თქვენი მონაცემები იქნება შენახული და დაცული სპეციალურ ელექტრონულ ბაზაში, რომელიც იქნება შეზღუდული უცხო პირათათვის.

ხარჯები და ფინანსური კომპენსაცია

კვლევაში მონაწილეობის ანაზღაურება არ არის გათვალისწინებული. თქვენი მონაწილეობა კვლევაში არ გამოიწვევს თქვენთვის დამატებითი ხარჯების გაწევას. კვლევის ფარგლებში განხორციელებული ვიზიტების დროს კონსულტაციის საფასურის გადახდა არ მოგიწევთ.

კვლევის მიზნებისთვის თქვენ მიერ მოწოდებული ინფორმაცია შეიძლება გახდეს ახალი სამკურნალო სტრატეგიის აღმოჩენების საფუძველი და შესაძლებელია საფუძვლად დაედოს ახალ ფართომასშტაბიან კვლევას რეზისტენტული არტერიული ჰიპერტენზიის ბეტა-ბლოკერებით მკურნალობის მიმართულებით.

სხვა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია

კვლევაში თქვენი მონაწილეობა არ გამოიწვევს რაიმე ცვლილებებს თქვენთვის დაგეგმილ მკურნალობაში, რომლის ჩატარებასაც თქვენ კვლევამდე გეგმავდით. საკონტაქტო დეტალები ექვებისა და კითხვების არსებობის შემთხვევაში:

თანხმობის ფორმის ხელმოწერამდე, მნიშვნელოვანია, ყველა შესაძლო კითხვა განიხილოთ მკვლევართან. კვლევასთან დაკავშირებით შემდგომი კითხვების ან პრეტენზიების შემთხვევაში, გთხოვთ მიმართეთ ექიმ ზვიად კერესელიძეს შემდეგ ნომერზე +995 599507187, ან პროგრამის ხელმძღვანელს პროფესორ ვახტანგ ჭუმბურიძეს შემდეგ ნომერზე +995 599514545

(მონაწილის სახელი და გვარი)

გავეცანი თანხმობის წინამდებარე ფორმას, დავსვი კითხვები, რომლებზეც მივიღე დამაკმაყოფილებელი პასუხები. მივიღე ამომწურავი ინფორმაცია კვლევის შესახებ, რათა მივიღო შესაბამისი გადაწყვეტილება.

ვესაუბრე მკვლევარს, ექიმ ზვიად კერესელიძეს

ვაცნობიერებ, რომ ჩემი მონაწილეობა ნებაყოფლობითია.

ვაცნობიერებ, რომ მაქვს უფლება, დავტოვო კვლევა ჩემი სურვილისამებრ

ნებისმიერ დროს, ახსნა-განმარტების მიცემის გარეშე.

ნებაყოფლობით ვაცხადებ თანხმობას კვლევაში მონაწილეობასთან დაკავშირებით და ჩემი მონაცემების გაცხადებისა და გამოყენების შესახებ, როგორც ეს დეტალურად არის აღწერილი თანხმობის ფორმაში.

თარიღი: _____

პაციენტის ხელმოწერა: _____

მკვლევარი ექიმის ხელმოწერა: _____

დანართი 2: მკურნალობაზე ამყოლობის კითხვარი

N	კითხვა	კი / არა / არ ვიცი	ქულა
1	იცით თუ არა თითოეული თქვენი მედიკამენტის დანიშნულება?		1
2	დაგვიწყებიათ თუ არა მედიკამენტის მიღების დრო ?		1
3	გამოგიტოვებიათ თუ არა მედიკამენტი, რადგან ჩათვალეთ რომ, მედიკამენტი აღარ გესაჭიროებათ ?		1
4	გიფიქრიათ რომ დანიშნული მედიკამენტებიდან რომელიმე არ გეხმარებათ მკურნალობის პროცესში ?		1
5	გაქვთ რაიმე ფიზიკური პრობლემა, რომელიც ხელს გიშლით მედიკამენტების დანიშნულებისამებრ მიღებაში ?		1
6	ფიქრობთ, რომ რომელიმე თქვენი მედიკამენტი იწვევს გვერდით მოვლენას ?		1
7	იცით ყველა თქვენი მედიკამენტის სახელი ?		1
8	ფიქრობთ, რომ გჭირდებათ ყველა თქვენი მედიკამენტი?		1
9	ბოლო 6 თვის მანძილზე ხომ არ გამოგიტოვებიათ ექიმთაგ ვიზიტი და წამლის რეცეფტების განახლება ?		1
10	ბოლო 6 თვის მანძილზე რამდენად ხშირად გამოგიტოვებიათ მედიკამენტი ? ქულა 1. არასდროს, 2. თვეში 1-2 ჯერ, 3. კვირაში 1-2 ჯერ		1
11	ბოლო 1 კვირის მანძილზე ხომ არ გამოგიტოვებიათ რომელიმე მედიკამენტი ?		1
12	მედიკამენტის ფასი წარმოადგენს თუ არა მკურნალობის დამაბრკოლებელ ფაქტორს ?		1

კითხვარი შედგება 12 კითხვისგან, ორობითი პასუხებით: კი ან არა. ქულების დაანგარიშების მეთოდი მოცემულია ქვემოთ მოცემულ ცხრილში. პაციენტები ითვლება არასათანადო მკურნალობის რისკის ქვეშ, როდესაც მთლიანი ქულა არის 2 ზე მეტი.

დანართი 3: კარვედილოლის სხვა ბეტა-ბლოკერებთან ექვივალენტური დოზების
ცხრილი
(მოწოდებულია SLOW-HF-კვლევის პროტოკოლიდან).

ბეტა ბლოკერი	დოზები			
Carvedilol IR	3.125 mg bid	6.25 mg bid	12.5 mg bid	25 mg bid
Carvedilol SR	8 mg qd	16 mg bid	32 mg bid	64 mg qd
Bisoprolol	1.25 mg qd	2.5 mg qd	5 mg qd	10 mg qd
Nebivolol	1.25 mg qd	2.5 mg qd	5 mg qd	10 mg qd
Metoprolol succinate	25 mg qd	50 mg qd	100 mg qd	200 mg qd

bid twice daily - ორჯერ დღეში,

IR immediate-release - სწრაფი გამოთავისუფლების,

qd four times daily - ოთხჯერ დღეში,

SR slow-release - ნელი გამოთავისუფლების