

Клінічна ефективність комбінованого антигіпертензивного засобу і варіабельність серцевого ритму у хворих на артеріальну гіпертензію

Є.Х. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин, М.С. Була, О.В. Заремба, О.В. Смалюх
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У роботі досліджено клінічну ефективність дії тонорми, динаміку артеріальної гіпертензії та показників варіабельності серця у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) II стадії у процесі лікування. Встановлено, що застосування комбінованого лікувального засобу тонорма виробництва ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» у дозі 0,5–1 таблетка один раз на добу є ефективним у лікуванні хворих з АГ II стадії. Покращується суб'єктивний стан хворих: зменшується головний біль, запаморочення та частота болю в ділянці серця, усуваються загальна стомленість та розлади сну, не виникають гіпертонічні кризи. Спостерігається зниження середньоденного та середньонічного систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), зменшується індекс часу підвищення АТ вдень і вночі, збільшується ступінь зниження нічного показника, зменшується підвищення АТ вранці.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, тонорма, варіабельність серцевого ритму.

Артеріальна гіпертензія (АГ) та її ускладнення, поряд з іншими серцево-судинними захворюваннями, є основною причиною смертності в Україні. Лікування АГ – одна серед найбільш актуальних проблем сучасної кардіології [4, 6].

На думку ведучих спеціалістів світу, лікування АГ повинно бути, по можливості, раннім і агресивним. Часто для ефективного лікування потрібна комбінація двох або й більше антигіпертензивних лікувальних засобів, навіть у ранніх стадіях захворювання. При комбінованій терапії використовують менші дози препаратів, що знижує ризик побічних ефектів [10], одночасно впливає на різні механізми розвитку АГ, підвищує ефективність лікування, дозволяє проводити комбіновану терапію за допомогою однієї таблетки, що сприяє прихильності хворих до лікування.

Численні багатоцентрові дослідження щодо лікування хворих на АГ свідчать, що терапія одним антигіпертензивним засобом ефективна лише у 40–50% хворих. З огляду на це доцільним є використання комбінованої терапії АГ, яка за результатами низки клінічних досліджень ефективна в 70–80% випадків [13]. Раніше в дослідженні НОТ було продемонстровано нормалізацію АТ до цільових рівнів (<140/90 мм рт.ст.) у 91,5% хворих, дві третини з яких отримували 2 і більше антигіпертензивних препаратів.

У створеному ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» трьохкомпонентному препараті тонорма три складові впливають на різні патогенетичні ланки АГ [5]. Зокрема, β -адреноблокатор атенолол (100 мг) діє на основні нейрогуморальної системи контролю АГ: пригнічує активність симпатoadреналової системи, зменшує продукцію реніну в нирках і відповідно знижує активність ренінтензинової системи. Ніфедипін (10 мг) – селективний блокатор кальцієвих ка-

налів, похідне дигідроперидину – знижує тонус гладком'язових тканин судин, зменшує загальний периферійний опір, має антигіпертензивну та антиангінальну дію. Хлорталідон (25 мг) – негіазивний діуретик (препарат тривалої дії), механізм антигіпертензивного ефекту якого ґрунтується на зменшенні об'єму циркулюючої плазми через збільшення діурезу та зменшення вмісту натрію в крові та стінці судин, що сприяє зниженню чутливості судинної стінки до впливу катехоламінів. Отже, препарат тонорма характеризується потрібним механізмом взаємопосилувальної дії складових на різні ланки патогенезу АГ. Результати клінічного його випробування нечисленні, ґрунтуються переважно на даних офісного вимірювання [7] і потребують подальшого дослідження.

Зокрема, дослідженню варіабельності серцевого ритму (ВСР) при АГ надають особливого значення, оскільки єдиної думки щодо патогенезу цього захворювання не існує [8]. Грізним ускладненням серцево-судинних захворювань є тромботичні стани. У працях, виконаних за останні роки, доведено, що порушення реології крові при АГ починаються ще на стадії «прегіпертензії» [11, 12]. Ритм серця – універсальна реакція організму на будь-який вплив зовнішнього та внутрішнього середовища, містить у собі інформацію про функціональний стан усіх ланок регуляції життєдіяльності людини як у нормі, так і при різноманітних патологічних станах. Дослідження останніх десятиліть свідчать про наявність достовірного зв'язку між характером вегетативної регуляції та перебігом серцево-судинних захворювань, включаючи раптову коронарну смерть [1, 3]. Частота виникнення аритмій залежить від підвищення активності симпатичної та пригнічення парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи (ВНС) [2].

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність дії тонорми, динаміку артеріальної гіпертензії та показників варіабельності серця у хворих на АГ II стадії у процесі лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні приймали участь 37 хворих на АГ II стадії, серед них 21 жінка і 16 чоловіків, середній вік – 56,1 року, тривалість захворювання – 14,6 року. За даними клінічного дослідження, ЕКГ- та ЕхоКГ-досліджень у 28 (75,7%) пацієнтів виявлено гіпертензивне серце, у 22 (59,5%) – зміни судин очного дна.

Не включені у дослідження пацієнти з аритміями, хронічною серцевою недостатністю, цукровим діабетом, печінковою та нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями та які зловживають алкоголем і наркотиками.

Хворим проводили загальний аналіз крові й сечі, біохімічний аналіз крові, визначали рівень креатиніну, за-

Динаміка частоти клінічних проявів АГ II ст. у процесі лікування

Симптоми	До лікування		На 14-й день лікування		На 30-й день лікування		P
	n	%	n	%	n	%	
Головний біль	29	78,4	22	59,5	17	45,9	<0,05
Запаморочення	19	51,4	15	40,5	12	32,4	<0,05
Біль у серці	31	83,8	27	70,3	22	59,6	<0,05
Серцебиття	24	64,9	16	43,2	11	29,7	<0,01
Задишка	23	62,2	8	21,6	12	32,4	<0,05
Розлади сну	18	48,6	5	13,5	8	21,6	<0,01
Загальна слабкість	32	86,5	21	56,8	14	37,8	<0,01

Примітка: p – достовірність різниці між показниками на 30-й день лікування та до лікування.

Динаміка показників артеріального тиску у хворих на АГ II стадії у процесі лікування тонормою (M±m)

Показники, мм рт. ст.	Перед лікуванням	Після 14 днів лікування		Після 30 днів лікування	
		n	p	n	p
САТ (добовий)	159,9±5,3	144,2±5,1	>0,05	133,6±4,8	<0,001
ДАТ (добовий)	101,9±4,6	94,5±4,3	>0,05	85,9±3,7	<0,01
САТ (денний)	166,8±6,4	149,9±5,6	>0,05	139,7±5,3	<0,01
ДАТ (денний)	109,4±4,2	96,2±4,1	>0,05	92,0±3,4	<0,001
САТ (нічний)	152,8±5,1	138,5±4,9	>0,05	127,1±4,6	<0,001
ДАД (нічний)	97,6±3,2	92,8±3,5	>0,05	81,6±3,1	<0,01

Примітка: p – достовірність різниці показників порівняно з результатами до лікування.

гального холестерину, сечової кислоти, калію та натрію в сироватці крові, печінкові ферменти (АлАТ, АсАТ). За допомогою ртутного сфигмоманометра вимірювали середній систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) АТ згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів: тричі з інтервалом 2 хв у спокої в положенні сидячи хворого [14].

Початкова доза тонорми становила 0,5 таблетки 1 раз на добу вранці протягом 14 днів, здійснювали контроль офісного АТ, оцінювали ефективність проведеної терапії, досліджували показники ВСР, реєстрували випадки побічних реакцій. Оскільки після 14 днів лікування рівень САТ і ДАТ достовірно не знизився, дозу препарату підвищено до 1 таблетки на добу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час спостереження за хворими в процесі лікування встановлено позитивну динаміку клінічних проявів захворювання, покращання суб'єктивного стану хворих: зменшилися головний біль, запаморочення та частота болю в ділянці серця, загальна стомленість та розлади сну, не спостерігали гіпертонічних кризів. Достовірну зміну показників виявлено на 30-й день лікування (табл. 1).

Результати дослідження свідчать про наявність перед лікуванням у пацієнтів з АГ II стадії підвищених показників середньодобового рівня САТ і ДАТ, денного та нічного періодів. Терапія препаратом тонорма сприяла зниженню середньодобового, середньоденного та середьнонічного лікування.

На 14-й день лікування препаратом тонорма в дозі 0,5 таблетки 1 раз на добу середньодобове зниження САТ становило 9,8%, ДАТ – 7,3%, середньоденне зниження САТ –

10,7%, ДАТ – 12,1%; середньонічне: САТ – 9,4%, ДАТ – 4,9% (p>0,05) (табл. 2).

Після збільшення дози до 1 таблетки на добу на 30-й день лікування середньодобове зниження САТ становило 16,4% (p<0,001), ДАТ – 15,7% (p<0,01) порівняно із показниками до лікування. Аналогічно була динаміка середньоденного та середньонічного САТ і ДАТ – 16,2% (p<0,01), 15,9% (p<0,001) і 16,8% (p<0,001), 16,4% (p<0,01) відповідно. Виявлено паралельне зменшення індексу часу підвищення АТ удень і вночі, збільшення ступеня зниження нічного та зменшення показника підвищення АТ вранці.

Таким чином, згідно з результатами добового моніторингу АТ лікувальний засіб тонорма проявив достовірний антигіпертензивний ефект, рівномірно знижуючи САТ і ДАТ протягом доби.

Під час статистичного аналізу ВСР у хворих на АГ II ст. перед лікуванням виявлено підвищення тону симпатичної частини ВНС (достовірне зниження характеристик SDNN, RMSSD і pNN50%, підвищення рівня LF та LF/HF) і зниження спектра високих частот (HF), які характеризують парасимпатичну регуляцію серцевого ритму (табл. 3).

На 30-й день комплексного лікування з використанням препарату тонорма виявлено підвищення рівня SDNN в середньому на 47,8% (p<0,001) порівняно з показниками до лікування, RMSSD – на 45,4% (p<0,001), pNN50% – на 38,7% (p<0,01), що вказує на зниження активності симпатичної ланки ВНС. Доказом цього було також зниження рівня LF на 21,5% (p<0,001) і нормалізація симптопарасимпатичного балансу – співвідношення LF/HF знизилася в середньому на 42,3% (p<0,001). Одночасно відзначено достовірне підвищення активності парасимпатичної ланки ВНС – збільшення показника HF на 26,5% (p<0,001). Зміни показників ВСР на 14-й день комплексного лікування з використанням то-

Показники ВСР у хворих на АГ II ст. у процесі лікування (M±m)

Показники	Здорові особи (контроль)	Хворі на АГ II стадії (M±m)		
		перед лікуванням (р)	на 14-й день лікування	на 30-й день лікування (р1)
SDNN, мс	78,4±6,3	39,6±3,8**	58,2±4,6	75,8±6,7**
RMSSD, мс	54,9±4,2	28,7±2,6**	36,7±3,7	52,7±5,2**
pNN50%	20,7±2,1	12,5±1,35*	16,2±1,6	20,4±2,1*
LF, мс ²	1142,7±52,3	1472,7±63,4**	1279,5±61,4	1156,8±56,2**
HF, мс ²	746,4±42,3	551,8±39,2*	604,3±41,8	755,3±43,1**
LF/HF	1,5±0,13	2,6±0,22**	2,1±0,19	1,5±0,09**

Примітки: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$; р – достовірність різниці з показниками здорових осіб, р1 – достовірність з показниками перед лікуванням.

норми у хворих на АГ II стадії відбулися в тому ж напрямку, що й на 30-й день терапії, проте результати були недостовірними.

Переносимість лікувального засобу тонорма була доброю, не виявлено серйозних побічних реакцій. У 4 пацієнтів виявлено сповільнення ЧСС до 55 за 1 хв, яке не прогресувало в процесі лікування, у 2 з них відзначено легке запаморочення та відчуття жару, які не вимагали відміни препарату. У процесі лікування не виявлено несприятливих впливів на показники загальних і біохімічних аналізів, зокрема на рівень калію, креатиніну і сечовини в сироватці крові, білірубину та активність трансфераз.

ВИСНОВКИ

1. Комбінований препарат тонорма виробництва ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» в дозі 0,5–1 таблетка один раз на добу є ефективним засобом терапії у хворих на АГ II стадії. Покращує суб'єктивний стан хворих: зменшується головний біль, запаморочення та частота болю в ділянці серця, усувається загальна втома та розлади сну, не виникають гіпертонічні кризи.

2. При застосуванні тонорми спостерігають динаміку середньоденного та середньночного САТ і ДАТ – 16,2% ($p < 0,01$), 15,9% ($p < 0,001$) і 16,8% ($p < 0,001$), 16,4% ($p < 0,01$) відповідно, паралельне зменшення індексу часу підвищення АТ удень і вночі, збільшення ступеня зниження нічного та зменшення показника підвищення АТ вранці.

3. Під час статистичного аналізу ВСР у хворих на АГ II ст. виявлено підвищення тону симпатичної частини вегетативної нервової системи (достовірне зниження характеристик SDNN, RMSSD і pNN50%, підвищення рівня LF та LF/HF) і зниження спектра високих частот (HF), які характеризують парасимпатичну регуляцію серцевого ритму. Використання тонорми підвищує рівень SDNN, в середньому, на 47,8% ($p < 0,001$) порівняно з показниками до лікування, RMSSD – на 45,4% ($p < 0,001$), pNN50% – на 38,7% ($p < 0,01$), знижує рівень LF на 21,5% ($p < 0,001$) і нормалізує симпатопарасимпатичний баланс (співвідношення LF/HF знизилася на 42,3%; $p < 0,001$), що є доказом зниження активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Одночасно спостерігали достовірне підвищення активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи – збільшення показника HF на 26,5% ($p < 0,001$).

4. Лікування тонормою добре переноситься хворими, його застосування не призводить до достовірних змін біохімічних параметрів крові та сечі, одноразове вживання

препарату всередину протягом доби сприяє прихильності хворих до лікування.

Клиническая эффективность комбинированного антигипертензивного средства и вариабельность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией
Е.Х. Заремба, Е.В. Заремба-Федчишин, М.С. Булла, О.В. Заремба, О.В. Смалюх

В работе исследована эффективность действия тонормы, динамика артериальной гипертензии и показателей вариабельности сердца у больных с артериальной гипертензией (АГ) II стадии в процессе лечения. Установлено, что применение комбинированного лечебного средства тонормы производства ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» в дозе 0,5-1 таблетка один раз в сутки является эффективным в лечении больных с АГ II стадии. Улучшается субъективное состояние больных: уменьшается головная боль, головокружение и частота боли в области сердца, исчезают общая утомляемость и нарушения сна, не возникают гипертонические кризы. Наблюдается снижение среднедневного и средненочного систолического и диастолического артериального давления (АТ), уменьшается индекс времени повышения АТ днем и ночью, увеличивается степень снижения ночного показателя, уменьшается повышение АТ утром.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тонорма, вариабельность сердечного ритма.

Clinical efficacy of combined antihypertensive and heart rate variability in patients with arterial hypertension

E.H. Zaremba, E. Zaremba-Fedchishin, M.S. Bulla, O. Zaremba, O. Smalyuh

In this work, the clinical effectiveness of tonorma, dynamics and heart rate variability parameters in patients with stage II hypertension during treatment have been investigated. The study involved 37 patients with arterial hypertension stage II, including 21 women and 16 men, mean age 56.1 years, disease duration – 14.6 years. It was established that the use of combined therapeutic agent tonorma produced by «Pharmaceutical company Darnitsa» 0,5–1 tablet once daily is effective therapy in patients with arterial hypertension stage II. Subjective status of patients improves: decrease of headaches, dizziness and frequency of pain in the heart, removal of general fatigue and sleep disturbance, absence of hypertensive crisis. There is a reduction of average daily and mid night SBP and DBP – 16.2% ($p < 0,01$), 15.9% ($p < 0,001$) and 16.8% ($p < 0,001$), 16.4% ($p < 0,01$) respectively, time index of increased daily and night blood pressure decreases and the degree of decreased night parameter increases, blood pressure rise in the morning reduces.

Key words: arterial hypertension, tonorma, heart rate variability.

Сведения об авторах

Заремба Евгения Хомовна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, тел.: (032) 252-68-49.

Заремба-Федчишин Елена Витальевна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, тел.: (067) 722-67-78.

Була Михаил Степанович – Научно-практический медицинский центр детской кардиологии та кардиохирургии МЗ Украины; 04050, г. Киев, ул. Мельникова 24. тел.: (067) 79-96-149. E-mail: bula-lnmu@mail.ru

Заремба Ольга Витальевна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, тел.: (067) 747-92-02.

Смалюх Ольга Васильевна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, тел.: (096) 276-26-97.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ вариабельности сердечного ритма в клинической практике / З.Е. Григорьева; А.Н. Олейник, Н.Ф. Авраменко и др. // Запорожский мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 96–102.
2. Визначальні фактори та діагностичне значення показників варіабельності серцевого ритму у хворих на гострий інфаркт міокарда / У.П. Черняга-Ройко, О.Й. Жарінов, М.С. Соляківський, І.М. Тумак // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 5. – С. 33–38.
3. Крахмалова Е.О. Оценка состояния вегетивной нервной системы у больных с тромбэмболией легочной артерии методом вариабельности сердечного ритма / Е.О. Крахмалова, Е.С. Курбарова // Укр. терапев. журнал. – 2005. – № 1. – С. 16–21.
4. Матеріали Української науково-практичної конференції «Первинна та вторинна профілактика цереброваскулярних ускладнень артеріальної гіпертензії» / За ред. В.М. Коваленка, Г.В. Дзяка, М.І. Лутая та ін. – К., 2006.
5. Серкова В.К. Ефективність препарату Тонорма в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію / В.К. Серкова, Ю.І. Монастирський, Н.Ю. Осовська // Здоров'я України. – 2007. – № 3 (160). – С. 1–3.
6. Стан здоров'я народу України у зв'язку з хворобами та можливий шляхи його покращення / За ред. В.М. Коваленка – К., 2004.
7. Тонорма – новый оригинальный трехкомпонентный антигипертензивный препарат (Методические рекомендации). – К., 2004. – 16 с.
8. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены. Учебный атлас для врачей / А.Н. Флейшман. – Новокузнецк, 2004. – 99 с.
9. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – V. 21. – P. 1011–1053.
10. Efficacy and safety of valsartan 160 mg/hydrochlorothiazide 25 mg combination in patients with hypertension not adequately controlled by valsartan 160 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg / P. Trenkwalder, H.-J. Ulmer, G. Weidinger, R. Handrock // Clin. Drug. Invest. – 2004. – N 24 (10) – P. 593–602.
11. Frohlich E.D. Hypertension / E.D. Frohlich; H.O. Ventura. – 2009. – P. 138.
12. Gregory Y.H. Endothelium and Fibrinolysis in Hypertension: Important Facets of a Prothrombotic State? / Y.H. Gregory, L.D. Blann // Hypertension. – 2008. – N 52. – P. 218–219.
13. Seventh Report Joint National Committee on Prevention, Detection? Evaluation and Treatment High Blood Pressure. Us Department Health and Human Service // Publication. – 2003. – N 03–5233. – 34 p.
14. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. – New Jersey: Humana Press, 2001.

Статья поступила в редакцию 15.02.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЛЮДИ С ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТЬЮ СТРАДАЮТ ОТ «СИНДРОМА ОТМЕНЫ», КАК НАРКОМАНЫ

Новое исследование показало, что, лишаясь доступа в Сеть, активные пользователи интернета страдают от симптомов, сходных с наркотическим "синдромом отмены", пишет Time. В исследовании приняли участие 60 добровольцев, средний возраст которых составил 25 лет, отмечает автор статьи Олли Джон.

Ученые из Университетов Су-

онси и Милана сначала определили уровень увлеченности испытуемых интернетом, в частности, пользуются ли они Всемирной паутиной с одержимостью и в ущерб своим социальным связям и работе.

Затем ученые предложили им пользоваться интернетом в течение 15 минут, посещая любые сайты, после чего определили

уровень тревожности и настроение испытуемых. У добровольцев, проявивших зависимость на предыдущем этапе испытания, после выхода из интернета ухудшилось настроение. Они страдали от "синдрома отмены", похожего на тот, который испытывают люди после экстази.

<http://www.inopressa.ru/>