

Є.Х. Заремба, О.В. Заремба-
Федчишин, М.С. Була,
О.В. Заремба, О.В. Смалюх

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЗАСОБУ ТОНОРМА НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Резюме

У статті представлені результати дослідження ліпідного спектра крові у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) при застосуванні комбінованого антигіпертензивного лікувального засобу Тонорма.

При дослідженні ліпідного спектра крові у хворих на АГ II ст. перед лікуванням виявлені зміни, характерні для активації атерогенезу: достовірне підвищення рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів (ТГ), зниження вмісту холестерину ЛПВЩ та достовірне підвищення коефіцієнта атерогенності (КА).

На 30 день застосування лікувального засобу Тонорма зниження рівня ЗХС становило, порівняно з середнім показником до лікування, 30,5% ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ – 22,8% ($p < 0,05$), ТГ – 31,8% ($p < 0,01$). КА знизився в 2,75 рази ($p < 0,001$). Підвищення рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ склало 33,7% ($p < 0,01$), що в поєднанні з вираженим зниженням КА є доказом антиатерогенної дії препарату Тонорма.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, Тонорма, ліпідний спектр крові.

Артеріальна гіпертензія (АГ) діагностується у 25-40% населення багатьох промислово розвинених країнах світу, значно збільшує ризик розвитку мозкового інсульту, інфаркту міокарда, серцевої та ниркової недостатності. За поширеністю серцево-судинної патології в Україні АГ становить 41%; ІХС – 33%; цереброваскулярні захворювання – 15%; інші – 11% [1].

Основною метою лікування хворих на АГ є запобігання в них розвитку серцево-судинних ускладнень, зниження смертності, тому необхідно проводити антигіпертензивну терапію, спрямовану на підтримання АТ нижче цільового (140/90 мм рт.ст.) рівня.

Нині застосування монотерапії для тривалого лікування хворих на АГ вважають недостатньою як для ефективного зниження, так і для підтримання артеріального тиску на цільовому рівні. Виникає потреба в комбінованій антигіпертензивній терапії двома, трьома і більшою кількістю препаратів.

Встановлено, що монотерапія ефективна лише у 30-50% пацієнтів навіть з АГ I-II ступеня за класифікацією ВООЗ (140-159/90-99 і 160-179/100-109 мм рт.ст. відповідно). Комбінована терапія АГ ефективна, за результатами багатьох клінічних досліджень, у 70-80% випадків [10]. Раніше в дослідженні НОТ 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 [8].

Незаперечними перевагами комбінованої терапії є значне посилення антигіпертензивного ефекту, оскільки різні лікувальні засоби впливають на різні механізми підвищення АТ, доповнюють дію один одного завдяки гальмуванню контрегуляторних механізмів на початкових етапах призначення антигіпертензивних препаратів, зменшують частоту побічних ефектів у результаті застосування менших доз препаратів, які входять до складу комбінації. Проте, слід пам'ятати, що переваги комбінованої терапії в потенціюванні антигіпертензивної терапії та зменшенні числа побічних ефектів, притаманні лише раціональним комбінаціям.

Ефективна антигіпертензивна терапія знижує кількість інсультів на 25-49%, кардіальних ускладнень – на 13-14%, кардіальної смерті – на 20-41% [5, 6, 9].

Існуючі на сьогодні клінічні, лабораторні та інструментальні методи не дозволяють визначити, який саме механізм (механізми) забезпечує (забезпечують) високий артеріальний тиск у конкретного пацієнта. Практично підбір ефективного антигіпертензивного засобу вимагає тривалого часу, а перший обраний препарат рідко ідеально підходить хворому [1].

У дослідженні TIPS-2 порівнювали ефективність і переносимість терапії з використанням низьких

доз складових політаблетки: атенолол (50 мг), гідрохлортиазид (12,5 мг), раміприл (5 мг), симвастатин (20 мг), аспірин (100 мг), 2 таблетки на день. Результати дослідження показали, що повна доза лікарського засобу в політаблетці переноситься так добре як і половина таблетки, проте сприяє більш значному зниженню рівня АТ і холестерину ЛПНЩ [11].

Результати дослідження TIPS-2 підтверджують ефективність та актуальність вітчизняного комбінованого гіпотензивного засобу Тонорма (виробник – фармацевтична фірма «Дарниця», Україна). Препарат Тонорма розроблений співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска». Діючі речовини: 100 мг атенололу, 10 мг ніфедипіну та 25 мг хлорталідону.

У створеному препараті Тонорма три складові впливають на різні патогенетичні ланки АГ. Зокрема, β -адреноблокатор атенолол діє на основні нейрогуморальні системи контролю АГ: пригнічує активність симпатoadреналової системи, зменшує продукцію реніну в нирках, знижує активність ренінтензинової системи. Ніфедипін – селективний блокатор кальцієвих каналів, похідне дигідропіридину знижує тонус гладенької мускулатури судин, зменшує загальний периферичний опір, має антигіпертензивну та антиангінальну дію. Хлорталідон – тiazидоподібний діуретик (препарат тривалої дії), механізм антигіпертензивного ефекту якого ґрунтується на зменшенні об'єму циркулюючої плазми через збільшення діурезу, зменшення вмісту натрію в крові та стінках судин, що сприяє зниженню чутливості судинної стінки до впливу катехоламінів.

Отже, препарат Тонорма характеризується потрійним механізмом взаємопосилувальної дії складових на різні ланки патогенезу АГ. Результати клінічного його випробування ґрунтуються, переважно, на даних офісного вимірювання [7] і потребують подальшого дослідження.

Мета дослідження: дослідити показники ліпідного спектра крові у хворих на АГ II стадії в процесі лікування препаратом Тонорма.

Матеріали та методи

Обстежено 43 хворих на АГ II стадії, серед них 23 жінки та 20 чоловіків, середній вік яких становив 52,3 років, тривалість захворювання – 12,6 років. Не включені в дослідження пацієнти з аритміями, хронічною серцевою недостатністю, цукровим діабетом, печінковою та нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями, алкоголізмом і наркоманією.

Хворим проводили загальний аналіз крові й сечі, біохімічний аналіз крові, визначали рівень креатиніну, сечової кислоти, калію та натрію в сироватці крові, печінкові ферменти (АлАТ, АсАТ). За допомогою ртутного сфігмоманометра вимірювали середній САТ і ДАТ: тричі з інтервалом 2 хв. у спокої в сидячому положенні хворого.

Ліпідний спектр крові оцінювали за рівнем

загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ). Дослідження здійснювали за методом Allain C.C. et al. (1974) в модифікації фірми LabSystems (Фінляндія). Коефіцієнт атерогенності (КА) вираховували за формулою А.Н. Климова:

$$KA = ZHC - HC \text{ ЛПВЩ} / HC \text{ ЛПВЩ}$$

За даними клінічного та лабораторного, ЕКГ та ехоКГ дослідження у 37 (86,0%) із 43 хворих діагностовано гіпертензивне серце, зміни судин очного дна – у 26 (60,5%) пацієнтів: I ступеня в 15 (34,9%), II ст. – у 11 (25,6%). У 8 (18,6%) хворих виявлено транзиторну протеїнурію, у 29 (67,4%) поєднання АГ з ІХС – стабільною стенокардією напружених II-III ФК, 6 (13,9%) осіб перенесли інфаркт міокарда (ІМ) більше 6 місяців назад.

Препарат Тонорма призначали по 1 таблетці 1 раз на добу вранці протягом 30 днів, здійснювали контроль офісного АТ, оцінювали ефективність проведеної терапії, досліджували показники ліпідного спектра крові до лікування, на 14 день проведеної терапії та в кінці курсу лікування, реєстрували випадки побічних реакцій.

Результати та їх обговорення

При спостереженні за хворими в процесі лікування встановлено позитивну динаміку клінічних проявів захворювання, покращання суб'єктивного стану хворих: зменшилися головний біль, головокружіння та частота болю в ділянці серця, загальна стомленість та розлади сну, не спостерігалось гіпертонічних кризів. Клінічні результати 30-денного лікування препаратом Тонорма у хворих на АГ представлені нами в попередньому дослідженні [2].

При дослідженні ліпідного спектра крові перед лікуванням виявлені зміни, характерні для активації атерогенезу: підвищення в крові рівня загального холестерину ($p < 0,01$) і холестерину ЛПНЩ, зниження вмісту холестерину ЛПВЩ ($p < 0,01$) та достовірне підвищення, порівняно з нормальними величинами, КА ($p < 0,001$) (табл.).

У хворих на АГ II ст. рівень ЗХС при поступленні в стаціонар перевищив показник контрольної групи на 32,6% ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ – на 23,2% ($p < 0,05$), ТГ – на 32,7% ($p < 0,01$), КА – на 66,9% ($p < 0,001$). Показник ХС ЛПВЩ становив $1,12 \pm 0,11$ ммоль/л, що на 35,6% нижче показника контролю ($1,74 \pm 0,16$ ммоль/л).

Отже, порушення ліпідного спектра крові у хворих на АГ II ст. характеризується достовірним підвищенням рівня проатерогенних (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) і зниженням антиатерогенних (ХС ЛПВЩ) ліпопротеїдів.

На той факт, що високий рівень холестерину в плазмі крові, особливо в ліпопротеїдах низької щільності, незалежно від характеру захворювання, є одним із факторів ризику виникнення та прогресування атеросклерозу вказують й інші автори [3, 4].

При динамічному спостереженні на 14 день лі-

кування в обстежених нами хворих виявлено позитивні зміни показників ліпідного спектра крові, однак достовірно змінився лише рівень КА – його зниження становило 31,5% порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$).

На 30 день застосування лікувального засобу Тонорма зниження рівня ЗХС становило, порівняно зі середнім показником до лікування, 30,5% ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ – 22,8% ($p < 0,05$), ТГ – 31,8% ($p < 0,01$). Коефіцієнт атерогенності знизився у 2,75 рази ($p < 0,001$). Підвищення рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ склало 33,7% ($p < 0,01$), що в поєднанні з вираженим зниженням коефіцієнта атерогенності (в 2,75 рази) є доказом антиатерогенної дії препарату Тонорма.

Під час дослідження встановлено добру переносимість лікарського засобу Тонорма: у жодного з випадків не зареєстровано серйозних побічних реакцій, які потребували б його відміни. Лише в 6 (14%) осіб виникло уповільнення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у межах 50-55 за 1 хв, що не прогресувало за період спостереження, у 2 – протягом перших 30-40 хв. лікування спостерігалося відчуття жару та гіперемія обличчя, що не потребувало відміни препарату. Не зафіксовано й негативної динаміки лабораторних показників, які характеризують функціональний стан нирок і

Таблиця. Динаміка показників ліпідного спектра крові у хворих

Показники	Здор. особи (контроль) (n = 15)	Хворі на артеріальну гіпертензію II ст. (n = 43)		
		до лікування – p_1	на 14 день лікування – p_2	на 30 день лікування – p_3
ЗХС, ммоль/л	4,93±0,41	7,31±0,58*	6,09±0,53	5,08±0,43*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,74±0,16	1,12±0,11*	1,27±0,12	1,69±0,15*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,27±0,33	5,56±0,36#	4,86±0,39	4,29±0,31#
ТГ, ммоль/л	2,18±0,19	3,24±0,28*	2,74±0,21	2,21±0,19*
КА, од.	1,83±0,16	5,53±0,52**	3,79±0,32#	2,01±0,18**

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показниками контрольної групи і хворих до лікування;
 p_2 – достовірність різниці між показниками контрольної групи і хворих на 14 день лікування;
 p_3 – достовірність різниці між показниками контрольної групи і хворих на 30 день лікування;
– $p < 0,05$; * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

печінки – рівнів креатиніну та білірубину крові, активності амінотрансфераз.

Висновки

1. Комбінований лікарський засіб Тонорма ефективно знижує рівень проатерогенних (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) і підвищує показник антиатерогенного ліпопротеїну (ХС ЛПВЩ) в крові, що є доказом антиатерогенної дії препарату та доцільності його застосування з лікувальною метою при захворюваннях, в основі розвитку яких є атеросклеротичне ураження судин, включаючи АГ.
2. Відсутність негативного впливу, висока результативність і добра переносимість лікарського засобу Тонорма та зручність його застосування (1 раз на добу) при тривалому збереженні антигіпертензивного ефекту (не менше 24 годин) підвищує прихильність пацієнтів до застосування препарату з лікувальною метою.

Список використаної літератури

1. Катеренчук І.П. Артеріальна гіпертензія у жінок різного віку / І.П. Катеренчук // Практичний посібник для лікарів - Полтава, 2013. - 268 с.
2. Клінічна ефективність комбінованого антигіпертензивного засобу і варіабельність серцевого ритму у хворих на артеріальну гіпертензію / Є.Х. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин, М.С. Була та ін. // Сімейна медицина. - 2013. - № 1 (45). - С. 123-126.
3. Маньковский Б.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Б.Н. Маньковский // Новости мед. и фармац. - 2007. - № 216. - С. 21-23.
4. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете / В.З. Ланкин, М.О. Лисина, Н.Е. Арзамасцева и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2005. - Том. 140, № 7. - С. 49-51.
5. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко // Практическое руководство. - К.: Морион, 2002. - 528 с.
6. Сиренко Ю.М. Артериальная гипертензия. - К.: Морион, 2002. - 2004 с.
7. Тонорма - новый оригинальный трехкомпонентный антигипертензивный препарат (Методические рекомендации). - К., 2004. - 16 с.
8. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial / L. Hansson, A. Zanchetti, S.G. Carruthers et al. // Lancet. - 1998. - Vol. 351. - P. 1755-1762.
9. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guide-lines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. - 2003. - N 21. - P. 1011-1053.
10. Seventh Report Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment High Blood Pressure. US Department Health and Human Service // NIH Publication. - 2003. - N 03-5233. - 34 p.
11. Матеріали Міжнародного Конгресу Європейського Кардіологічного товариства кардіологів 27-31 серпня 2011 р. (Париж).

EFFECTS OF THE COMBINED ANTIHYPERTENSIVE AGENT TONORMA ON A LIPID RANGE OF BLOOD IN PATIENTS WITH AN ARTERIAL HYPERTENSION

Ye.Kh. Zaremba, O.V. Zaremba-Fedchyshyn, M.S. Bula, O.V. Zaremba, O.V. Smaliykh

Summary

The article presents the research results of blood lipid range in arterial hypertension (AH) patients whilst the use of combined antihypertensive agent Tonorma. The study of the blood lipid profile in AH patients of second degree before treatment detected changes which are typical for activation of atherogenesis: significant increase of total cholesterol (TCHS), low-density lipoprotein cholesterol (LDL CHS) and triglycerides (TG), reduction of high-density lipoprotein cholesterol (HDL CHS) and significant increase of atherogenic ratio (AR). On the twentieth day of use of the medication Tonorma, lowering of TCHS in comparison with an average before treatment was 30,5% ($p < 0,01$), LDL CHS – 22,8% ($p < 0,05$), TG – 32,8% ($p < 0,01$), AR decreased in 2,75 times ($p < 0,001$). Increased level of antiatherogenic HDL CHS was 33,7%, which combined with a marked decrease of atherogenic ratio is a proof of antiatherogenic effect of the drug Tonorma.

Keywords: arterial hypertension, Tonorma, lipid range of blood.