

УДК 616.12.-008.331.1-036.1-08:615.254.3:612.017.2

І.А. Плеш, Л.Д. Борейко, Н.О. Сливка

## ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ДІУРЕТИКІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ II СТ. ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** У 65 хворих на есенційну гіпертензію (ЕГ) II ст. з варіантами циркадіанного ритму артеріального тиску (АТ) («dipper» (D) – 22; «non-dipper» (ND) – 34 та «night-dipper» (NP) – 9) за даними добового моніторингу АТ, визначали ефективність фізіологічного механізму «тиск – натрійурез» за коефіцієнтом пресорного натрійурезу (КПН). У пацієнтів із добовим ритмом АТ – ND та NP у значній частині, відповідно 35,3 % та 44,4 %, виявлено «об'ємзалежний» варіант ЕГ на відмі-

ну від «D» – 22,7 %, що суттєво для лікувальної тактики лікаря. При величині КПН < 1,5 та належності хворих до циркадіанного ритму АТ – ND та NP оптимізовано дозу діуретичного засобу чи компонента для нормалізації фізіологічного ниркового механізму «тиск – натрійурез» за КПН > 1,5.

**Ключові слова:** есенційна гіпертензія, діуретик, циркадіанний ритм АТ, лікування.

**Вступ.** У тактиці лікування хворих на есенційну гіпертензію (ЕГ) II ст. суттєве значення надається антигіпертензивній (АГ) терапії, боротьбі з факторами ризику прогресування захворювання та модифікації способу життя [1-3, 5]. Стабільне утримування АТ вище 160 та/або 100 (мм рт. ст) після заходів нормалізації способу життя та усунення модифікованих факторів ризику спонукає лікаря до використання ефективних АГ – фармакологічних засобів для нормалізації АТ та уповільнення прогресування хвороби. За недостатньої ефективності монотерапії переходять до комбінованої терапії АГ – засобами з обов'язковим включенням діуретичного компонента, частіше це діуретик з інгібітором ангіотензинперетворювального фермента або блокатором рецепторів ангіотензину II, зберігаючи принцип 1табл. × 1р/добу для зручності хворого, використовуючи низькодозову фіксовану фармакотерапію [4,6-10]. За недостатньої ефективності цих засобів переходять до підбору доз та комбінованої АГ – терапії з використанням двох-трьох компонентів I та II ліній. Контроль за ефективністю лікування оцінюють за суб'єктивною симптоматикою та випадковим рівнем АТ чи порівнюючи основні величини добового моніторингу АТ до і після лікування або його корекції. Відомі фізіологічні механізми прямого впливу рівня системного АТ на величину діурезу та натрійурезу [6, 11, 12], що може не тільки патогенетично обґрунтовувати застосування діуретиків в АГ – терапії, але й визначати їх адекватну дозу для ефективного лікування.

**Мета дослідження.** Патогенетично обґрунтувати підбір дози діуретичних засобів у лікуванні хворих на есенційну гіпертензію (ЕГ II ст.) залежно від їх циркадіанного ритму АТ.

**Матеріал і методи.** Комплексно обстежені 65 хворих на ЕГ II стадії з II-III ступенем підвищення АТ (ESC, 2013). Хворим, які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні вузлової клінічної лікарні ст. Чернівці, проведено ДМАТ з використанням комплексу апаратури АВРЕ –02 Української фірми

«Solvaig». За добу проведення ДМАТ хворим визначали добовий діурез. У відібраній порції добової сечі визначали концентрацію іонів Na<sup>+</sup> та K<sup>+</sup>. Розраховували КПН за співвідношенням добової екскреції іонів Na<sup>+</sup>(ENa доб.) до середньодобового середньодинамічного АТ (СДТ доб.) (КПН = ENa доб./СДТ доб.). Порушеним вважали фізіологічний нирковий механізм «тиск-натрійурез» за величини КПН < 1,5, що вказувало на недостатній натрійурез до середньої за добу величини динамічного АТ (СДТ).

Обстеження проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася шляхом визначення середніх арифметичних величин (M) та стандартної похибки (m), t – критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Більшості пацієнтам проводилося комплексне лікування з використанням препаратів першої лінії згідно з розробленими протоколами лікування хворих на АГ. У значній частині хворих на ЕГ II ст. АГ-терапію проводили з використанням комбінованих із фіксованими дозами препаратів з обов'язковим компонентом – гідрохлортиазидом (гіпотіазидом), середня доза якого була 12,5-25 мг (енап-Н, енап – НЛ, ліпразид, лориста та ін.).

З представлених у табл. 1 даних більшість обстежених на ЕГ II ст. мали циркадіанну структуру АТ – ND, що свідчить про стабілізацію високого АТ упродовж доби і характеризує стабільну (II) стадію захворювання з відповідною трансформацією циркадіанного ритму АТ у бік «не диперів». Добовий діурез мав тенденцію до зниження у таких осіб порівняно з нормалізованим ритмом АТ – «D». Добова екскреція іонів натрію із сечею була максимальною у групі «D» і недо-

Таблиця 1

## Показники пресорного натрійурезу у хворих на есенційну гіпертензію II стадії

Циркадіанний ритм АТ	Доб. діурез (мл)	ENa добова (ммоль)	СДГ мм рт. ст. за даними ДМАТ	Коефіцієнт пресорного натрійурезу
«dipper» n=22	1501±176	202,83±24,90	100,13±2,19	2,03±0,12
«non-dipper» n=34	1333±181	181,80±24,02	101,71±3,09	1,79±0,10*
«night-peaker» n=9	1360±192	175,50±22,10	103,33±2,18	1,68±0,11*
Заг. по групі n=65	1401±196	182,74±18,0	101,89±2,59	1,80±0,10

Примітка. \* - величини, які достовірно відмінні від групи «D»

Таблиця 2

## Співвідношення «об'ємзалежних» форм артеріальної гіпертензії у хворих на есенційну гіпертензію II ст. за коефіцієнтом пресорного натрійурезу

Циркадіанний ритм АТ	Кількість хворих	КПН<1,5	%
«dipper»	22	5	22,7
«non-dipper»	34	12	35,3
«night-peaker»	9	4	44,4
Заг. по групі	65	21	32,3

стовірно знижувалась у двох групах «не диперів» – ND та NP ( $p > 0,05$ ). Аналіз останніх двох показників – добового діурезу та добової екскреції іонів натрію вказує на їх пряму взаємозалежність, що підтверджує основний фізіологічний механізм – еквіваленту співвідношення гідро–до–натрійурезу. Автоматично за програмним забезпеченням апарата АВРЕ – 02 визначений рівень середнього за добу середнього динамічного артеріального тиску (СДГ) із синхронним визначенням добової екскреції іонів  $\text{Na}^+$ . Як видно з табл.1, СДГ у хворих на ЕГ II ст., за даними ДМАТ, практично не відрізнявся між собою незалежно від рівня добового індексу. Як результат, співвідношення добової екскреції іонів  $\text{Na}^+$  до СДГ більшою мірою залежало від величини – E  $\text{Na}^+$  доб. і, в кінцевому результаті, виражено КПН. КПН був вірогідно нижчим у «не диперів» порівняно з «D» ( $p < 0,05$ ).

Використовуючи відомий із 80-х років попереднього сторіччя КПН та його нормальні величини – 1,8-2,0 [6], отримані нами дані в загальному по групах обстежених мають крайні значення нижньої межі норми. На той час визначення КПН проводили за даними добової екскреції іонів натрію та розрахунку СДГ із випадкового однодворазового визначення АТ у денний період доби, що не давало цільної уяви про середній рівень середньодобової величини СДГ. Використання нами СДГ, за даними ДМАТ, може внести певні корективи щодо кінцевої величини – КПН. Отже, серед значної частини обстежених КПН становив

>1,5. При КПН <1,5 вважалося, що фізіологічний механізм «тиск-натрій-гідроурез» спотворений або недостатній. КПН нижче 1,5 розцінювався як стан, за якого відбувається недостатня екскреція рідини та іонів натрію до системного рівня АТ або як «об'ємзалежний» варіант ЕГ.

У табл. 2 представлені дані розподілу хворих на ЕГ II ст. за величиною КПН<1,5. Спостерігається чітка тенденція до зростання «об'ємзалежних» (КПН < 1,5) варіантів ЕГ в оберненій залежності до величини добового індексу (ДІ). Більш численною була група «ND», у якій біля 1/3 хворих виявлені з «об'ємзалежним варіантом». Відсоток таких пацієнтів зростає в осіб із добовим ритмом АТ-NP. Отримані нами дані можуть мати суттєве значення в тактиці антигіпертензивного лікування. Отже, у значної частини хворих із циркадіанним ритмом – «не дипери» - ND та NP виявлена «об'ємзалежна» форма АГ, що може патогенетично обґрунтовувати особливості лікування цього контингенту часто резистентних до АГ лікування. Розрахунок КПН у пацієнтів із метою оптимізації призначень діуретичного препарату (гіпотіазид, індапамід та ін.) в індивідуальній дозі дозволяє проводити успішне патогенетично обґрунтоване та контрольоване АГ – медикаментозне лікування. За КПН< 1,0 пропонується до комплексної терапії з використанням діуретика (до прикладу – гіпотіазид) збільшити його дозу на 25 мг. За величини КПН – 1,0-1,5 дозу діуретика зменшують на половину (12,5 мг.). Після короткотривалого курсу лікування

повторно розраховують КПН, доводячи його до величин – 1,5-1,8.

Отже, контроль та корекція ниркового механізму «тиск-натрійурез» – дозволяє проводити оптимальне лікування хворих на ЕГ із низьким добовим індексом циркадіанного ритму АТ та «об'ємзалежним» варіантом АГ.

### Висновки

1. У хворих на есенційну гіпертензію II ст. більша частина обстежених (66 %) за структурою циркадіанного ритму артеріального тиску – «не дипери».

2. Фізіологічний механізм «тиск-натрійурез», за даними коефіцієнта пресорного натрійурезу, порушений переважно у пацієнтів із низьким та від'ємним добовим індексом (ND та NP).

3. У хворих на есенційну гіпертензію II ст. із добовим ритмом ND та NP у значній частині (35,3 % та 44,4 %) відповідно виявлено «об'ємзалежний» варіант есенційної гіпертензії.

4. Оптимальна доза діуретичного компонента в комбінованому антигіпертензивному лікуванні хворих на есенційну гіпертензію II ст. може успішно контролюватися за коефіцієнтом пресорного натрійурезу – 1,5-1,8.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним напрямком подальших досліджень слід вважати патогенетично обґрунтоване лікування «об'ємзалежної» форми ЕГ препаратами I ряду за різних варіантів циркадіанного ритму АТ.

### Література

1. Барабаш О.С. Вплив комплексної терапії артеріальної гіпертензії із застосуванням сартанів на ремоделювання серця // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 1 (93). – С. 111-114.
2. Журавлева Л.В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией / Л.В. Журав-

- лева, Н.А. Лопина // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 6 (86). – С. 66-70.
3. Коваленко В.Н. Лекарственное лечение артериальной гипертензии. Гипертензивные кризы / В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная. – К.: Медкнига, 2008. – 144 с.
4. Место диуретиков в лечении артериальной гипертензии: пора расставить приоритеты / Ю.С. Спириг, И.В. Арбузов, Р.В. Ивашко [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 65-70.
5. Міщенко Л.А. Роль нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику в патогенезі гіпертонічної хвороби / Л.А. Міщенко // Укр. кардіол. ж. – 2012. – № 3. – С. 15-21.
6. Некрасова А.А. Почка как один из органов-мишеней при гипертонической болезни / А.А. Некрасова // Терапевт. арх. – 1987. – № 8. – С. 143-146.
7. Радченко Г.Д. Якість життя та її зміни на тлі антигіпертензивного лікування: результати 6-місячного спостереження / Г.Д. Радченко, І.М. Марцовенко, Ю.М. Сіренко // Укр. кардіол. ж. – 2012. – № 3. – С. 26-37.
8. Руководство Европейского общества гипертензии и Европейского кардиологического общества 2013 г. по ведению больных с артериальной гипертензией: новый взгляд на проблему с позиции доказательной медицины / Укл. Г.З. Мороз, И.Н. Гидзинская // Therapia. – 2013. – № 7-8. – С. 22-27.
9. Сидорова Л.Л. Лечение больных с артериальной гипертензией: мелодия на два голоса / Л.Л. Сидорова // Therapia. – 2013. – № 9 (83). – С. 16-19.
10. Сравнительная оценка эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных с эссенциальной артериальной гипертензией / Е.С. Крутиков, С.И. Чистякова, А.В. Филиппов, В.В. Горбатько // Укр. ж. клін. та лаб. мед. – 2013. – № 1. – С. 102-106.
11. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival / J.B. Kostis, J. Cabrera, J.Q. Cheng [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 21, № 306 (23). – P. 2588-2593.
12. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes / J.B. Kostis, A.C. Wilson, R.S. Freudenberger [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 1, № 95 (1). – P. 29-35.

## ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИУРЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТ. С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

*И.А. Плевш, Л.Д. Борейко, Н.А. Сливка*

**Резюме.** У 65 больных с эссенциальной гипертензией II ст. с вариантами циркадіанного ритма артеріального давления (АД) («dipper» – 22; «non-dipper» – 34 та «night-dipper» – 9) по данным суточного мониторирования артеріального давления (АД), определяли эффективность физиологического механизма «давление – натрийурез» по коэффициенту пресорного натрийуреза (КПН). У многих больных с суточным ритмом артеріального давления – ND и NP, соответственно 35,3 % и 44,4 % обнаружено «объемзависимый» вариант эссенциальной гипертензии в отличие от «D» – 22,7 %, что существенно в лечебной тактике врача. При величине коэффициента пресорного натрийуреза <1,5 и принадлежности больных к циркадіанному ритму АД – ND и NP оптимизировано дозу диуретического средства или компонента для нормализации физиологического почечного механизма «давление – натрийурез» по коэффициенту пресорного натрийуреза > 1,5.

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, диуретик, циркадіанный ритм АД, лечение.

**THE PERCULARITIES OF DIURETICS THERAPY IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION STAGE II AND VARIOUS TYPES OF CIRCADIAN RHYTHMS OF BLOOD PRESSURE**

*I.A. Plesh, L.D. Boreyko, N.O. Slyvka*

**Abstract.** We have examined 65 patients with essential hypertension (EH) stage II and various types of circadian rhythms of blood pressure (D – 22; ND – 34 and NP – 9). We performed the daily monitoring of blood pressure to determine the efficiency of physiological "pressure - natriuresis" mechanism by coefficient of pressure natriuresis (CPN). The majority of patients with ND and NP types of circadian rhythm of blood pressure have demonstrated the "volum dependent" form of EH – 35,3 % and 44,4 % respectively. Only 22,7 % of patients with D type of circadian rhythm of blood pressure were having this form of EH, which is very important in clinical practice. The research substantiates the optimization of dosage of diuretics for normalizing the physiological mechanism of renal "pressure-natriuresis" to  $CPN > 1,5$  in patients with the value of  $CPN < 1,5$  and patients with ND and NP types of circadian rhythm of blood pressure.

**Key words:** essential hypertension, diuretics, circadian rhythm of blood pressure, treatment.

Higher State Educational Institution of Ukraine  
«Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.О. Ілашук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 121-124

Надійшла до редакції 10.03.2016 року