

УДК 616.12-008.331.1-071-085:615.254.1.015.3

І.А. Плеш,

Л.Д. Борейко,

Н.О. Сливка,

Г.І. Кишановська

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

## ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЗИ ДІУРЕТИКІВ У АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ II-III СТАДІЇ

**Ключові слова:** есенційна гіпертензія, діуретики, лікування.

**Резюме.** У 65 хворих на есенційну гіпертензію (ЕГ) II-III стадії та 26 контрольних (нормотензивних) осіб, репрезентованих за віком, проводили визначення коефіцієнта "пресорного натрійуреза" (КПН) за співвідношенням добової екскреції натрію з сечею ( $ENa_{доб}$ ), визначеної електрометричним способом із використанням іонселективних електродів (SINO - 005) до середнього за добу рівня середньодинамічного артеріального тиску (СДТ<sub>доб</sub>) та характеру циркадіанної структури, визначеними методом добового моніторингу АТ (апаратний комплекс "Solvaig") з метою оптимізувати дозу діуретика у комбінованому антигіпертензивному лікуванні. Виявлено, що серед хворих на ЕГ II-III стадії майже половини та 2/3, відповідно, мають "об'ємзалежний" варіант клінічного перебігу захворювання. Визначення КПН до та у перебігу АГ-лікування дозволить розпочати оптимальне дозування діуретиків або корегувати раніше використану комбіновану терапію за рівнем КПН - 1,5-1,8. Таке контрольоване лікування дозволить використовувати мінімально ефективну дозу, уникнути передозування препарату та розвиток побічних коморбідних станів (цукровий діабет, гіперурикемія, сечокислий діатез, медикаментозна тахікардія, гіпокаліємія, аритмія, тромбоцитопенія та ін.).

### Вступ

У лікуванні хворих на есенційну гіпертензію (ЕГ) особливе значення надається усуненню або обмеженню факторів ризику прогресування захворювання, нормалізації системного АТ до цільових рівнів та тривалого його утримування. Така програма лікування дозволяє уповільнити прогресування захворювання, продовжує якісне життя пацієнтів, забезпечує працездатність та активне довголіття [1,4-6]. За результатами доказової медицини найбільш ефективними антигіпертензивними (АГ) медикаментозними засобами визнані препарати I ряду: діуретики (Д), інгібітори ангіотензинперетворювального фермента (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II типу (БРА II) та антагоністи кальцієвих каналів [2,3,6,9]. В окремих клінічних ситуаціях монотерапія представниками цих груп нормалізує АТ. У більшості випадків успішна терапія потребує комбінованого застосування АГ-препаратів. Найбільш ефективною, за даними доказової медицини, є комбінація антигіпертензивних препаратів I лінії із включенням діуретичних засобів [1-3,9].

Тривале або позитивне застосування АГ терапії вимагає оптимального дозування з використанням мінімально ефективних доз препаратів.

### Мета дослідження

Оптимізувати АГ - терапію у хворих на ЕГ II - III стадій з обґрунтуванням дози діуретиків у комбінованому лікуванні.

### Матеріал і методи

Обстежено 65 хворих на ЕГ II - III ст. із II та III ступенем зростання АТ (за класифікацією ВООЗ, 2013), та 26 контрольних (нормотензивних) осіб, репрезентованих за віком. Усім обстеженим проводили добове моніторування АТ на апаратному комплексі української фірми "Solvaig" з метою визначення середнього за добу середньодинамічного АТ (СДТ<sub>доб</sub>) та варіантів циркадіанної структури АТ [8]. У виділеній за добу сечі визначали рівень екскреції іонів натрію ( $ENa_{доб}$ ) на апараті SINO - 005 з використанням іонселективних електродів. За співвідношенням  $ENa_{доб}$  до СДТ<sub>доб</sub> визначали коефіцієнт "пре-

сорного натрійурезу" у контрольної групи та у хворих, яким застосовували АГ - терапію із включенням діуретичних засобів (частіше гіпотіазид 25-50 мг на добу).

Дослідження проводилося згідно з основними біоетичними вимогами, фундаментальними вказівками до проведення клінічних досліджень (Fundamental Tuidelines for Clinical Research): ICH GCP1996, а також Гельсінської Декларації (Declaration of Helsinki, 2004), Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2001/20/EC; та (EU Directive) 2005/28/EC.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США). Статистичну різницю оцінювали за допомогою парного та звичайного t-критеріїв Стьюдента для зв'язаних та незалежних даних. При  $p < 0,05$  різницю вважали статистично вірогідною.

#### Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що серед 65 хворих на ЕГ II - III ст. - 49 мали неускладнений варіант захворювання (ЕГ II ст.) з II - III ст. зростання АТ.

Середній рівень АТ, за даними ДМАТ, за групами ЕГ II та III ст. захворювання представлений у таб. 1.

Як видно з представленої таб.1, випадковий

рівень АТ, за даними щоденників стаціонарних хворих, значно відмінний від середнього САТ та ДАТ добового моніторингу АТ. Крім цього, добовий індекс у хворих на ЕГ II та III ст. прогресуюче знижений порівняно з контролем, що вказує на стабілізацію АТ впродовж доби з прогресуванням ЕГ. Аналізуючи циркадіанну структуру АТ, у хворих виявлено зростання кількості "недіперів" (NP та ND) порівняно з контрольною групою, де значну частину становили хворі групи "D" (75%). Виявлена розбіжність між рівнями АТ у хворих на обході у лікаря та ДМАТ має суттєве значення для визначення середньодобового показника середнього динамічного АТ (СДТ) - величини для розрахунку загального периферичного опору судин (ЗПОС), який має пряме відношення до перфузійного тиску на рівні артеріол органів "мішеней", зумовлює процеси фільтрації та реабсорбції на рівні капілярів у т.ч. і в капілярах клубочків та прямих артеріол нефронів. Відомо, що головна роль у екскреції рідини та іонів натрію належить рівню перфузійного тиску у нефронах, що контролюється тонусом привідної і відвідної артеріол клубочків нефронів за рахунок механізмів ауторегуляції та зовнішніх (позаниркових) факторів.

Отже, маючи фактичні величини основного механізму регуляції об'ємної сталості внутрішнього середовища - середній за добу перфузійний

Таблиця 1

Обстежені хворі на ЕГ	Середній САТ за добу мм рт.ст.	Середній ДАТ за добу мм рт.ст.	ДМАТ					
			ССАТ доб. мм рт.ст.	СДАТ доб. мм рт.ст.	DI %	D к-ть (%)	ND к-ть (%)	NP к-ть (%)
II ст. n=49	162,8±2,19	104,3±1,27	146,3±1,82*	98,6±1,38*	6,43±0,42*	24 (45)	20 (41)	5 (10)
III ст. n=16	168,2±2,87	104,8±1,48	148,4±2,12*	99,2±1,48*	3,52±0,57**	3 (17)	8 (50)	5 (33)
Контроль n=26	132,5±1,42	88,2±1,34	121,8±1,26	72,1±1,22	12,5±0,41	20 (75)	6 (25)	-

\* - величини, достовірно відмінні від контрольних ( $p < 0,05$ )

\*\* - величини, достовірно відмінні між групами хворих ( $p < 0,05$ )

тиск, максимально приближений до величини СДТ та добову екскрецію Na із сечею, можна розрахувати коефіцієнт "пресорного" натрій(гідро)урезу (КПН). Ці дані представлені в табл.2.

З представлених у табл. 2 даних прослідковується чітка обернена залежність між величиною екскреції натрію із сечею та рівнем добового перфузійного АТ (СДТдоб) як у хворих, так і в контрольній групі обстежених. Розрахований за цими даними коефіцієнт "пресорного натрійурезу" вказує на зростання випадків "об'ємзалежних" форм АГ з прогресуванням ЕГ.

Отже, у значної частини хворих на ЕГ II-III ст. відбувається трансформація фізіологічного ниркового механізму "тиск-натрійурез" у патологічний, із зростанням випадків "об'ємзалежного" варіанту перебігу ЕГ. При цьому патогенетично обґрунтовано застосування діуретичних (салуретичних) препаратів у комбінованому лікуванні.

Більш ніж у половини обстежених хворих у антигіпертензивній терапії застосовували діуретичні або комбіновані з діуретиками препарати. Частіше це був гіпотіазид (гідрохлорітазид) в середній дозі 25 мг. Водночас у значної частини

Таблиця 2

Групи хворих	Е <sub>Na</sub> доб. (ммоль/доб)	СДТ доб. (мм рт.ст.)	КПН	К-ть хворих з КПН <1,5 %
ЕГ II ст. n=49	165,35 ±16,25	102,89 ±2,31*	1,60±0,12*	24(49%)
ЕГ III ст. n=16	163,18 ±12,64*	105,21 ±2,18*	1,45±0,15*	10(63%)
Контроль n=26	185,21 ±11,32	96,32±1,92	1,93 ±0,13	2(7,7%)

\* - величини, достовірно відмінні від контрольних (p<0,05)

хворих не було досягнуто цільового рівня АТ. Необхідна корекція дози призначених діуретичних препаратів, здатних вплинути на процеси реабсорбції рідини в канальцевій системі нефронів, посилити натрійгдіурез.

Використаний критерій нормотонічної рівноваги фізіологічного ниркового механізму "тиск-натрійурез" рівний 1,5 (КПН=1,5). [7]

Судячи з табл. 2, у майже половини хворих на ЕГ II ст. та 2/3 на ЕГ III ст. цей показник був меншим за 1,5, незважаючи на те, що значна частина з них отримувала в комплексному АГ-лікуванні діуретик. Методика корекції гіпотіазиду полягала у поступовому підвищенні його дози на 12,5 мг до досягнення цього співвідношення більше 1,5 (КПН>1,5). При цьому відмічено зниження резистентності до АГ лікування, нормалізацію АТ до цільових рівнів.

Таким чином можна корегувати дозу сечогінного засобу як монотерапії, так і в комбінованому лікуванні з контролем КПН у межах 1,5-1,8. Даний ступеневий (12,5 мг) підбір дози дозволяє використовувати діуретик в оптимальній мінімально ефективній дозі без передозування. Врахування факту тривалого прийому АГ-препаратів суттєво впливає на розвиток побічних небажаних станів: (цукрового діабету, гіперурикемії, сечокислого діатезу, функціональної тахікардії, гіпокаліємії, аритмії, порушення функції печінки, тромбоцитопенії та ін.)

### Висновки

1. У структурі хворих на есенційну гіпертензію II та III стадії, відповідно, майже половина та 2/3 мають "об'ємзалежний" варіант клінічного перебігу з відносною резистентністю до антигіпертензивного лікування.

2. Застосування простого діагностичного тесту ефективності фізіологічного ниркового механізму "тиск-натрійурез" дозволяють розпочати або корегувати антигіпертензивне лікування з використанням в оптимальних дозах діуретичного засобу з метою уникнення передозування препарату та розвитку коморбідності.

3. Утримування коефіцієнта "пресорного натрійурезу" в межах 1,5-1,8 сприятиме тривалому та успішному АГ-лікуванню хворих на ЕГ II-III ст.

### Перспективи подальших досліджень

Будуть вивчатися гемодинамічні ефекти від застосування діуретиків в оптимальних дозах, вплив їх на загальний периферійний судинний опір, об'єм циркулюючої крові, характер перерозподілу крові та тонуусу венонних судин.

**Література.** 1. Журавльова Л.В. Роль та місце фіксованих комбінацій препаратів у сучасному лікуванні артеріальної гіпертензії / Л.В. Журавльова, М.В. Філоненко // Ліки України. - 2013. - №7(173). - С. 32-37. 2. Матюха Л.Ф. Застосування діуретиків у пацієнтів із артеріальною гіпертензією: перспективи й обмеження / Л.Ф. Матюха // Укр. мед. часопис. - 2016. - №2(112). - С.33-36. 3. Место диуретиков в лечении артериальной гипертензии: пора расставить приоритеты / В.А. Бобров, Е.В. Боброва, Н.А. Перепельченко [и др.] // Укр. мед. часопис. - 2011. - № 5(85). - С. 65-70. 4. Міщенко Л.А. Предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу / Л.А. Міщенко // Укр. кардіол. ж. - 2015. - №4. - С.47-52. 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. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" / МОЗ України. - Офіц. вид. - К.: Парлам. вид-во, 2012. - № 384. - [Чинний від 24.05.2012 р.] 7. A new education to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // Ann. Intern. Med. - №9(150). - P.604-612. 8. Lacourcière Y. 24-Hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension / Y. Lacourcière, N. Crikelair, R.D. Glazer [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 2011. - №25(10). - С. 615-622. 9. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial / D.A. Calhoun, Y. Lacourcière, Y.T. Chiang, R.D. Glazer // Hypertension/ - 2009. - №54(1). - P. 32-39.

### ОБОСНОВАНИЕ ДОЗЫ ДИУРЕТИКОВ В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II-III СТАДИИ

*И.А. Пlesh, Л.Д. Борейко, Н.А. Сливка, А.И. Кишановская*

**Резюме.** У 65 больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ) II-III стадии и 26 контрольных (нормотензивных) лиц, сопоставимых по возрасту, определяли коэффициент "пресорного натрийуреза" (КПН) по соотношению суточной экскреции натрия с мочой (Е<sub>Na</sub><sub>сут.</sub>) электрометрическим методом с использованием ионселективных электродов (SINO-005) к среднему за сутки уровню среднединамического артериального давления (СДД<sub>сут.</sub>) и характера циркадианного

ритма АД, методом суточного мониторинга АД (аппаратный комплекс "Solvaig") с целью оптимизировать дозу диуретика в комбинированном антигипертензивном лечении. Выявлено, что среди больных ЭГ II-III стадии у половины и 2/3, соответственно, определяют "объемзависимый" вариант клинического течения заболевания. Определение КПП до и в процессе АГ-лечения позволит начать оптимальную дозировку диуретиков или корректировать ранее использованную комбинированную терапию по уровню КПП - 1,5-1,8. Такое контролируемое лечение позволит использовать минимальную эффективную дозу, избежать передозировки и развития побочных коморбидных состояний (сахарный диабет, гиперурикемия, мочекаменный диатез, медикаментозная тахикардия, гипокалийемия, аритмия, тромбоцитопения и др.).

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, диуретики, лечение.

**JUSTIFICATION OF A DOSE OF DIURETICS IN ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION STAGE II-III**

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

**Abstract.** "Pressor natriuresis" coefficient in ratio of daily urinary sodium excretion (ENadob) by means of electrometric method using ionselective electrodes (SINO - 005) to average of

median arterial pressure (MAPdob) a day and character of circadian rhythm, by the method of daily monitoring of blood pressure (hardware "Solvaig") to optimize the dose of a diuretic in combined antihypertensive treatment was determined in 65 patients with essential hypertension (EH II-III stage and 26 control (normotensive) compared by age. It has been found that "volumedependent" version of the clinical course of the disease is determined among patients with EG II-III stage in half and 2/3, respectively. Determination of KPN before and in the course of hypertension treatment will enable to begin the optimal dosage of diuretics or correct combined therapy previously used in terms of CPN - 1,5-1,8. This controlled treatment will allow to use the minimum effective dose to avoid overdose of the drug and development of comorbid side conditions (diabetes, hyperuricemia, urate diathesis, drug tachycardia, hypokaliyemiya, arrhythmias, thrombocytopenia, etc.).

**Key words:** essential hypertension, diuretics, treatment.

**HSBB of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

*Clin. and experim. pathol. - 2017. - Vol.16, №1 (59). - P.110-113.*

*Надійшла до редакції 15.02.2017*

*Рецензент – проф. Т.О. Ілащук*

© *I.A. Plesh, L.D. Boreyko, N.O. Slyvka, G.I. Kshanovska, 2017*