

Выбор диуретической терапии при лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности

М.П. Савенков, А.В. Кириченко, С.Н. Иванов, М.В. Борщевская, И.Н. Окунева

Российский государственный медицинский университет (кафедра клинической функциональной диагностики). Москва, Россия

Diuretic therapy choice in the treatment of arterial hypertension and heart failure

M.P. Savenkov, A.V. Kirichenko, S.N. Ivanov, M.V. Borshchevskaya, I.N. Okuneva

Russian State Medical University, Clinical Functional Diagnostics Department. Moscow, Russia

Цель. Оценить диагностическую ценность комбинированного суточного мониторирования артериального давления и диуреза (КСМАДД), изучить взаимоотношения между диурезом и АД, дать сравнительную оценку диуретической и антигипертензивной активности тиазидовых диуретиков (тД) – гидрохлоротиазида (Гхт) и петлевых (фуросемид, торасемид) диуретиков (пД).

Материал и методы. У 110 пациентов с АГ и застойной сердечной недостаточностью (СН) проведено КСМАДД с 1-, 3-часовыми и функциональными (утренний, обеденный, вечерний и ночной) интервалами оценки показателей на фоне разового приема Д: Гхт, фуросемида и торасемида в дозировках 100 мг/сут., 20 мг/сут. и 5 мг/сут., соответственно.

Результаты. С помощью почасового КСМАДД выявлено наличие тесной связи ($r=0,5-0,75$) между АД и диурезом у обследованных больных. В практических целях рекомендовано применение варианта КСМАДД с функциональным интервалом оценки показателей. Раскрыты возможности применения КСМАДД для оценки циркадных изменений водно-электролитного обмена и АД, выбора диуретика и контроля за его применением. Показаны преимущества пД торасемида, связанные с более выгодным сочетанием скорости развития, длительности и выраженности диуретической реакции, а также с меньшим риском артериальной гипотензии.

Заключение. КСМАДД имеет важное значение для изучения почечных механизмов СН и АГ, выявления нарушений водного баланса у больных, обоснования назначения и контроля за диуретической терапией. Рекомендовано осуществлять дифференцированный выбор диуретической терапии на основе оценки нарушения водного баланса организма с учетом преимуществ пД торасемида.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, суточное мониторирование, артериальное давление, диурез, диуретики.

Aim. To evaluate the diagnostic potential of the combination of 24-hour blood pressure and diuresis monitoring (CBPDM), to study the associations between diuresis and blood pressure (BP), to compare diuretic and antihypertensive activity of thiazide diuretics (tD) – hydrochlorothiazide (Hct) and loop diuretics (lD) such as furosemide and torasemide.

Material and methods. In 110 patients with arterial hypertension (AH) and congestive heart failure (HF), CBPDM was performed with 1-, 3-hour and functional intervals (morning, day, evening, and night), combined with a diuretic taken once a day: Hct, furosemide and torasemide (100, 20 and 5 mg/day, respectively).

Results. CBPDM demonstrated a strong correlation ($r=0,5-0,75$) between BP and diuresis in the patients examined. CBPDM with functional intervals was recommended for clinical practice use. CBPDM potential for circadian fluid and electrolyte metabolism and BP assessment, diuretic choice and effectiveness control was demonstrated. Torasemide benefits are related to its earlier, longer and more effective diuretic activity, as well as with lower risk of arterial hypotension.

Conclusion. CBPDM is an important method for studying renal mechanisms of HF and AH, diagnosing fluid metabolism disturbances, choosing diuretic therapy and controlling its effectiveness. Diuretic therapy choice should be based on fluid balance assessment, taking into consideration the benefits of a lD torasemide.

Key words: Arterial hypertension, heart failure, 24-hour monitoring, blood pressure, diuresis, diuretics.

Артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН) продолжают оставаться наиболее частыми проявлениями сердечно-сосудистой патологии и требуют постоянного лечения с эффективной профилактикой возможных неблагоприятных последствий. Важная роль при этом отводится диуретической терапии, воздействующей через почечные механизмы на водно-электролитные нарушения, артериальное давление (АД) и нагрузку на сердце.

В настоящее время имеется достаточно широкий выбор диуретических препаратов и схем их применения, что позволяет лечить больных с учетом тяжести заболевания и выраженности водно-электролитных нарушений. За последние годы на практике сложилось два принципиальных подхода к назначению диуретиков (Д): для коррекции АД осуществляется неограниченно длительное, ежедневное применение малых доз тиазидовых Д (тД), а для борьбы с отеками назначаются петлевые Д (пД) в подобранных дозировках [1,2]. Эмпирический подход к лечению больных без должного контроля диуреза нередко приводит к необоснованной агрессивности лечения, увеличению частоты побочных эффектов и снижению качества жизни больных [2]. Несмотря на достаточно большой клинический опыт применения Д, остаются нерешенными важные вопросы, касающиеся механизмов антигипертензивного действия препаратов, их оптимального дозирования и оценки преимуществ новых препаратов с более активным и длительным диуретическим действием. Одним из таких препаратов является пД торасемид, активно внедряющийся в отечественную клиническую практику.

Многие недостатки диуретической терапии связаны с несовершенством контроля за лечением, в частности с недостаточной оценкой диуреза. Принципиально важная информация для решения вопроса о необходимости применения Д и его дозирования может быть получена с помощью суточного мониторирования диуреза (СМД). Одновременные СМД и СМАД позволяют реально оценить вклад Д в достигнутый антигипертензивный эффект и оценить риск возникновения гипотензивной реакции.

Целью настоящего исследования явились определение диагностической ценности комбинированного СМ АД и диуреза (КСМАДД), изучение взаимоотношения между диурезом и АД, сравнительная оценка диуретической и антигипертензивной активности тД — гидрохлортиазида (Гхт) и пД — фуросемид, торасемид, при однократном применении в стартовых дозировках.

Материал и методы

Обследованы 110 больных мужского и женского пола в возрасте 40–85 лет АГ I–III степеней (ст.) с высокой грацией степени риска и хронической СН (ХСН) I–III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-

Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Основными критериями для включения больных служили: недостаточно эффективное лечение больных, АД > 140/90 мм рт.ст. и признаки задержки жидкости в организме в виде отеков и застойных явлений в легких. Контрольную группу (ГК) составили 17 больных АГ с ненарушенным водным балансом. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Из исследования были исключены больные со злокачественной и рефрактерной АГ, перенесшие за последние 6 месяцев (мес.) инфаркт миокарда или инсульт, имевшие тяжелую СН — IV ФК, фракция выброса левого желудочка < 35 %, почечную — сывороточные уровни креатинина > 6 ммоль/л, калия > 250 мкмоль/л, или печеночную недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет (СД), выраженное стенозирование сонных артерий и урологическую патологию.

У всех больных за 1 неделю (нед.) до включения в исследование отменялась диуретическая терапия, и сохранялся прием других базисных антигипертензивных препаратов (таблица 1). Сравнение выделенных групп больных осуществлялось на основе стратификационной

Таблица 1

Общая характеристика больных

Показатели	n	%
Общее количество больных	110	100
Средний возраст	62,4 ± 7,6	
Мужчины/женщины	76/34	69/31
Возраст: 40–60 лет	52	47
61–75 лет	31	28
> 75 лет	17	25
ФР:		
избыточная МТ	52	47
курение	32	29
Ассоциированные состояния:		
периферический атеросклероз	21	19
компенсированный СД	14	13
ХОБЛ	16	15
АГ / ИБС / ХСН	110 / 90 / 94	100 / 82 / 84
Ст. АГ: I	26	24
II	63	57
III	21	19
Стаж АГ: < 5 лет	34	31
5–10 лет	57	52
> 10 лет	19	17
ФК ХСН:		
I	13	12
II	44	40
III	37	34
Отеки ног и застой в легких	70	65
Фармакотерапия:		
а. нерегулярно	35	32
б. регулярно:		
Д	62	56
иАПФ	65	59
АРА II	10	9
АК	24	22
β-АБ	21	19

Примечания: ФР — факторы риска, МТ — масса тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-АБ — бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция.

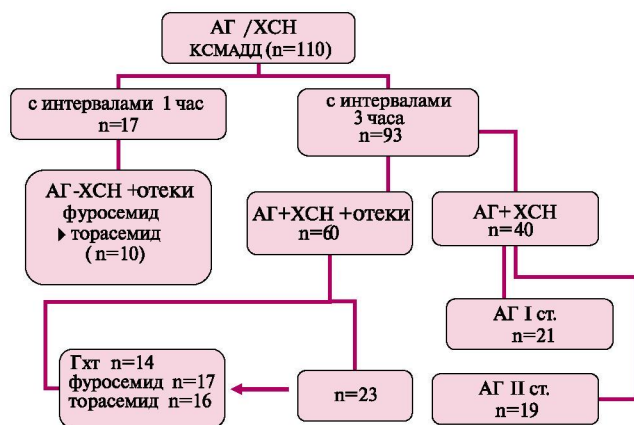


Рис. 1 Общая структура исследования.

рандомизации по выбранным критериям (таблица 3). Результаты оценивали по динамике показателей КСМАДД.

Исследование проводилось как в стационарных, так амбулаторных условиях при ограничении чрезмерных водных, алкогольных, физических и метеорологических воздействий. В частности исследование больных не проводили в дни с резкими ($> 0,5$ мм/час) колебаниями атмосферного давления.

Диуретические реакции и динамику АД оценивали на фоне приема тД – Гхт и пД – фуросемида и торасемида (Диувер®, ПЛИВА, Хорватия) в стартовых дозировках 100 мг/сут., 20 мг/сут. и 5 мг/сут., соответственно. Мониторирование диуреза и АД проводились после однократного приема Д.

Общая структура исследования и численность выделенных групп представлены на рисунке 1. Показатели суточного диуреза анализировались у больных с учетом наличия клинических признаков задержки жидкости в виде отеков ног и застойных хрипов в легких.

Исходя из поставленных задач в исследовании применялось несколько вариантов мониторингирования диуреза:

- для оценки диуретического действия исследованных препаратов и взаимоотношения между диурезом и АД, измерялись объемы мочи с почасовыми интервалами в дневное время суток, и с 3-часовыми интервалами на протяжении всех суток. Почасовой диурез контролировали у больных по объему мочи в мочевом пузыре с помощью портативного ультразвукового (УЗИ) сканера “BladderScan BVI 3000” фирмы Verathon. В связи с методической сложностью измерения почасового диуреза были выполнены у 17 больных одноразово и у 10 больных – при чередующейся последовательности одноразового применения фуросемида и торасемида с интервалами в 7–10 дней;

- для оценки диуретического эффекта в функционально различных периодах суток измеряли количество выделенной мочи: за утренний (3 ч), обеденный (6 ч), вечерний (7 ч) и ночной (8 ч) периоды.

Все больные вели тщательный учет потребления жидкости, на основе чего оценивался водный баланс организма.

АД измеряли с 15-минутными интервалами днем и 30-минутными интервалами ночью, используя аппарат СМАД “АВРМ-04” (Медитех, Венгрия) и BR-102 (Шиллер, Швейцария). При анализе рассчитывались как

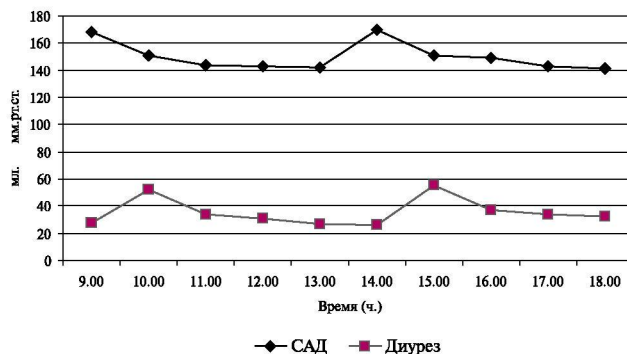


Рис. 2 Почасовая динамика АД и диуреза (по объему в мочевом пузыре) у больных АГ+XCH (n=16).

традиционные параметры СМАД, так и усредненные показатели за временные периоды, соответствующие таковым при СМД.

При статистической обработке материала использовали электронные таблицы “Microsoft Excel” и пакет прикладных программ “Statistica for Windows” v. 6.0, StatSoft Inc. Количественные признаки описывались в виде $M \pm m$, достоверность различий определяли с помощью критериев t-Стьюдента; достоверным считали различия при $p < 0,05$. При корреляционном анализе использовался корреляционный критерий r Пирсона для количественных величин.

Результаты и обсуждение

Примененный в настоящем исследовании методический подход с использованием КСМАДД позволил подтвердить наличие тесного взаимодействия изучаемых процессов и необходимости более широкого внедрения исследования диуреза не только у больных с СН, но и АГ.

Совместное мониторирование АД и диуреза по более коротким одночасовым интервалам наглядно показало, что в отличие от здоровых лиц, у больных АГ выделение мочи и величина АД находятся в тесном взаимодействии, и что диуретическая реакция является более инерционной, активируясь на 1–2 ч позднее после повышения АД (рисунк 2). Вероятно этим можно объяснить значительно более высокие (в диапазоне от 0,5 до 0,75) коэффициенты корреляции между почасовыми средними показателями АД и объемом выделенной мочи при применении смещенного варианта корреляционного анализа.

Выявленная зависимость между АД и диурезом подтверждалась результатами мониторингирования диуреза и АД при лечении Д (рисунки 3–5).

Почасовое мониторирование диуреза осуществлялось по объему мочи в мочевом пузыре с помощью портативного УЗИ сканера. Примененный метод позволил решить поставленные научные задачи, однако для широкой клинической практики, и в частности для контроля за диуретической терапией, он остается недоступным. В процессе

Таблица 2

Динамика показателей суточного диуреза и у больных АГ + ХСН

Показатели суточного диуреза		ГК (n=17)	АГ + ХСН		
			АГ I ст. (n=21)	АГ II ст. (n=19)	АГ I-II ст. отеки (n=23)
Потреблено жидкости (мл)	утро	221±17	234±19	215±16	213±19
	обед	582±39	526±42	548±32	531±36
	вечер	447±31	520±38	480±34	521±31
	день	1250±56	1280±48	1243±34	1265±41
	ночь	45±12	53±11	48±12	52±14
	сутки	1295±49	1333±42	1291±37	1317±47
Выделено мочи (мл)	утро	78±14	82±17	68±12	56±11
	обед	436±41	425±43	186±37*	155±33*
	вечер	334±18	255±21	344±31*	279±36*
	день	748±37	762±36	598±34*	510±39*#
	ночь	280±52	374±38*	501±35*	546±32*
	сутки	1023±37	1136±36	1099±33	1056±38
Диурез (мл)	утро	+143±14	+152±17	+147±14	+157±13
	обед	+146±11	+101±9	+362±19*	+352±21*
	вечер	+113±16	+265±18	+136±14*	+165±13*
	день	+402±23	+518±21	+645±38*	+674±36*
	ночь	-235±31	-321±39	-453±29*	-392±27*
	сутки	+167±19	+197±17	+192±26	+282±22*#

Примечание: обозначение статистически достоверного изменения показателя ($p < 0,05$): * — относительно такового у здоровых лиц; # — относительно соседней группы.

Таблица 3

Распределение критериев рандомизации в группах больных, леченных диуретиками

Критерии	Гхт (n)	Фуросемид (n)	Торасемид (n)
Количество больных	14	17	16
Мужской пол	8	13	11
Возраст > 70 лет	9	11	12
АГ I-II ст.	14	14	14
ФК ХСН II/III	5/9	4/11	4/12
Застойные хрипы в легких	11	14	13
Отеки ног	12	16	14
Терапия: иАПФ	13	15	15
β-АБ	4	5	3
АК	3	2	4

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-АБ- бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция.

исследования были оценены несколько вариантов СМД, описанные выше. Опыт их применения показал, что для практических целей более доступен и удобен вариант СМД с выделением утреннего, обеденного, вечернего, дневного, ночного и суточного периодов. Таблица 2 отражает динамику показателей суточного диуреза, оцененного в соответствии с выделенными периодами.

Использованный вариант оценки диуреза позволил определить особенности изменения водного баланса у больных с ХСН и АГ II ст., а также при наличии клинических признаков задержки жидкости в виде отеков ног и застойных явлений в легких. Нарушения диуреза были связаны с избыточным потреблением жидкости особенно в вечернее время суток, уменьшением мочевыделения в дневной период. Перечисленные изменения вызывали компенсаторную активацию ночного диуреза, что

во многом объясняло отсутствие снижения АД у “non-dippers” и являлось показанием к назначению терапии Д.

Применение СМД позволило оценить характер диуретических реакций, развивавшихся при приеме различных Д. В трех группах больных, рандомизированных по полу, возрасту, ФК ХСН и базисной терапии, применение тД Гхт и пД фуросемида и торасемида, в наиболее часто назначаемых стартовых дозировках: 100 мг/сут., 20 мг/сут. и 5 мг/сут., соответственно, вызывало диуретические реакции, различавшиеся по остроте своего развития, степени выраженности и длительности (таблица 3, 4).

Наиболее мягкая и отсроченная по времени диуретическая реакция отмечена при приеме Гхт. Однако суточный диуретический эффект был незначительным и превышал таковой до приема Гхт только на 13,1 % (таблица 3). Действие фуросемида

Таблица 4

Изменение показателей суточного диуреза у больных АГ + ХСН при применении диуретиков

Показатели суточного диуреза		M±m (Δ %)		
		Гхт – 100 мг/сут. (n=14)	Фуросемид – 20 мг/сут. (n=17)	Торасемид – 5 мг/сут. (n=16)
Потреблено жидкости (мл)	утро	233±18 (+9,4)	226±21(+6,1)	217±16 (+1,8)
	обед	514±38 (-3,3)	543±41(+2,2)	537±39 (+1,1)
	вечер	435±33* (-16,2)	532±35 (+2,1)	514±40 (-1,4)
	день	1182±44 (-6,6)	1301±47 (+2,8)	1268±43 (+0,2)
	ночь	54±18 (+3,8)	73±27 (+40,3)	43±17 (-17,2)
	сутки	1236±39 (-6,2)	1374±43 (+4,3)	1311±46 (-0,5)
Выделено мочи (мл)	утро	66±14 (+17,2)	247±29* (+441)	87±21 (+55,3)
	обед	493±52* (+318)	934±78* (+602)	557±57* (+359)
	вечер	381±41* (+71)	297±54 (-16,6)	489±48* (+37,4)
	день	944±56* (+59,7)	1478±62* (+250)	1096±60* (+185)
	ночь	341±27* (-47,5)	217±23* (-60,3)	385±42* (-29,5)
	сутки	1285±47* (+13,1)	1695±71* (+49,1)	1518±68* (+33,5)
Диурез (мл)	утро	+167±16 (+6,7)	-21±24 (-133)	+130±17 (-17,2)
	обед	+27±41*(-94,3)	-391±49*(-213)	-20±48* (-105)
	вечер	+54±36* (-67,3)	+235±41*(+42,4)	+25±37* (-84,8)
	день	+238±45 (-64,7)	-177±48(-126,7)	+172±51 (-74,5)
	ночь	-287±24 (-41,9)	-144±21(-69,9)	-342±32 (-30,8)
	сутки	-49±37(-127,7)	-321±31(-278,3)	-207±36 (-215,4)

Примечание: Δ % – изменения показателя в % соотношении с таковым до лечения; * – статистически достоверное изменение показателя; + задержка – выведение жидкости; (+ -) – увеличение, снижение показателя.

семида проявлялось быстрой, интенсивной и наименьшей по продолжительности диуретической реакцией. Величина прироста суточного выделения мочи почти в 4 раза превысила аналогичный показатель Гхт (таблица 4). Диуретическая реакция при приеме торасемида отличалась плавностью развития, большей продолжительностью по времени, а по выраженности не уступала фуросемиду (таблица 4). Все Д снижали интенсивность ночного диуреза, однако после приема фуросемида отмечено увеличение потребления жидкости. Практически по всем показателям СМД торасемид выгодно отличался от Гхт и фуросемида. Преимущества диуретических свойств торасемида были подтверждены с помощью почасового мониторингирования объема мочи в мочевого пузыря (рисунок 3).

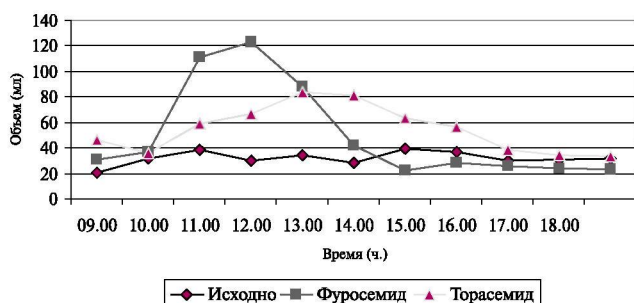


Рис. 3 Изменение объема мочи в мочевого пузыря у больных (n=10) на фоне приема (●) фуросемида и торасемида.

Более плавное, вместе с тем длительное и интенсивное, диуретическое воздействие торасемида сопровождалось развитием гипотензивной реакции, отличавшейся от таковой при приеме фуросемида значительно меньшей агрессивностью и большей продолжительностью (рисунки 4,5). При применении торасемида отмечалось более плавное и менее выраженное снижение как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД), сохранявшееся на протяжении более длительного периода времени (рисунки 4–5). По сравнению с торасемидом прием фуросемида сопровождался более чем 3-кратным увеличением индекса артериальной гипотензии.

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают более высокую клиническую эффективность и переносимость торасемида. Известные преимущества по биодоступности, фар-

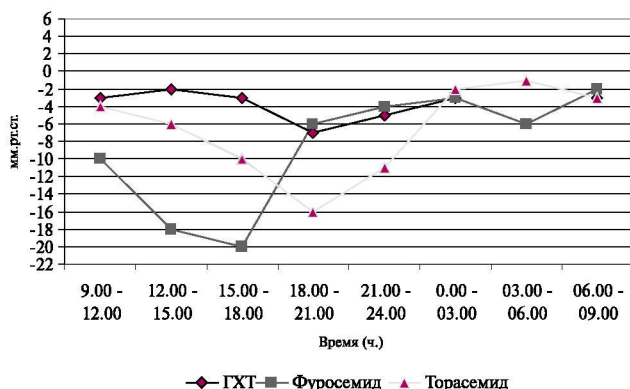


Рис. 4 Динамика (Δ мм рт.ст.) САД на фоне приема (●) Гхт, фуросемида и торасемида.

макокинетики, а также способности уменьшать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3,4] выгодно отличают торасемид от других пД и раскрывают перспективы расширения применения этого препарата, в т.ч. для контроля за АД. Важным условием последнего является более тщательный контроль за водно-электролитными изменениями, в т.ч. с помощью СМД, в целях подбора адекватного дозирования препарата и повышения безопасности лечения. Опыт применения СМД в процессе длительного лечения больных свидетельствует о перспективах его использования для коррекции дозирования диуретических препаратов, необходимость которой возникает по мере стабилизации водно-электролитного баланса.

Полученные результаты свидетельствуют о незаслуженном снижении интереса к проблемам оценки диуреза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. К большому сожалению, во многом приоритетное для отечественной медицинской науки направление по изучению водного баланса, у больных с использованием функциональных проб по целому ряду причин не получило современного развития. В эпоху доказательной медицины эти методы подбора индивидуальной терапии уступили свои позиции современным маркерам повреждения почек, таким как клиренс эндогенного креатинина и протеинурия [5–8]. Не умаляя несомненных достоинств этих показателей необходимо отметить, что возможности их применения с рекомендуемыми интервалами 4–6 дней для оперативного контроля за диуретической терапией весьма ограничены.

Правы Н.А.Мухин с соавт., считающие, что "...изменение мочи при ХСН, интерпретируемые в рамках феномена "застойной почки", как правило, мало демонстративны..." [8]. Однако "исследование диуреза", подразумевающее не только определение количества выделенной мочи, но и тщательный учет потребленной жидкости с циркадной оценкой водного баланса (клиренса) организма является значи-

Литература

1. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии ЕОГ и ЕОК.
2. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии.
3. РФК 2008; 4(1–2): приложение: 2–76.
4. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные клинические рекомендации. Москва "Силиция-Полиграф" 2008; 146–221.
5. Patterson JH, Adams KF, Applefeld MM, et al. for the Torasemide Investigators Group. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema and electrolyte excretion. *Pharmacotherapy* 1994;14(5):514–21.
6. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(6): 601–9.
7. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска.. Национальные клинические рекомендации. Москва "Силиция-Полиграф" 2008; 116–40.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва "Силиция-Полиграф" 2008; 20–56.
9. Authors/Task force members. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–442.
10. Мухин Н.А., Фомин В.В., С.В.Моисеев, М.С.Хамхоева. Хроническая сердечная недостаточность и поражение почек: перспективы лечения. *Cons med* 2008;10(9): 69–74.
11. Тареев Е.М. Нефриты. Москва "Медгиз" 1958; 667 с.

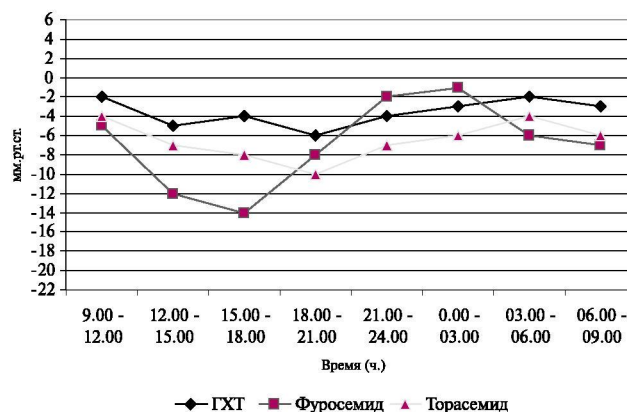


Рис. 5 Динамика (Δ мм рт.ст.) ДАД на фоне приема (♦) ГХТ, фуросемида и торасемида.

тельно более информативным для индивидуального регулирования водной нагрузки, оценки тяжести заболевания, а также для контроля за применением Д. В условиях их бесконтрольного применения риск осложнений ятрогенной природы резко возрастает [8]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают важность исследования диуреза, как в научных, так и практических целях, а также свидетельствуют о несомненной актуальности мнения выдающегося клинициста, академика Е.М. Тареева о том, что: "...простые почечные функциональные пробы сохраняют большое значение и в наше время, позволяя сплошь и рядом давать более глубокое толкование патологическим отклонениям..." [9].

Заключение

КСМАДД имеет важное значение для изучения почечных механизмов СН и АГ, выявления нарушений водного баланса у больных, обоснования назначения и контроля за диуретической терапией.

На этой основе рекомендуется осуществлять дифференцированный выбор диуретического лечения, в т.ч. с учетом терапевтических преимуществ пД торасемида.

Поступила 16/12–2008