

Водный дисбаланс и диуретическая терапия у больных артериальной гипертензией

М.П. САВЕНКОВ, д.мед.н., профессор; С.Н. ИВАНОВ, к.мед.н.; З.В. ПОСТНИКОВА, М.П. МИХАЙЛУСОВА

/Российский государственный
медицинский университет,
Москва/

Резюме

Водний дисбаланс та діуретична терапія у хворих з артеріальною гіпертензією

М.П. Савенков, С.Н. Іванов, З.В. Постникова, М.П. Михайлусова

Застосування низькодозової діуретичної терапії у хворих з артеріальною гіпертензією потребує забезпечення відповідного контролю водного балансу хворих, в тому числі за допомогою оцінки діурезу. Дослідження мікроальбумінурії та креатиніну крові, які переважно застосовуються в сучасній практиці, не забезпечують достатнього контролю водного балансу хворих. Оцінка добового діурезу є одним із найбільш об'єктивних і динамічних маркерів кардіоренальної взаємодії. Наявність ніктурії та підвищення нічного артеріального тиску (АТ) є показаннями до застосування діуретичної терапії з антигіпертензивною метою.

У статті наведено результати застосування комбінованої оцінки добового водного балансу за модифікованою методикою Зимницького, а також добового моніторингу АТ. Проведене авторами дослідження показало, що при застосуванні фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів, зокрема лізиноприлу з гідрохлоротіазидом (Ко-Диротон®) та лізиноприлу з амлодипіном (Екватор®), значно підвищує ефективність контролю АТ і прихильність хворих до лікування. При цьому відмічається нормалізація як денного, так і добового діуретичного профілю, посилюється денний та нічний антигіпертензивний ефект. Таким чином, призначаючи терапію хворим з артеріальною гіпертензією, слід враховувати вираженість водного дисбалансу, а також індивідуальні патогенетичні механізми підвищення АТ хворого.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, діуретична терапія, лізиноприл, амлодипін, гідрохлоротіазид

Summary

Water Imbalance and Diuretic Therapy in Patients with Arterial Hypertension

M.P. Savenkov, S.N. Ivanov, Z.V. Postnikova, M.P. Myhaylusova

The use of low-dose diuretic therapy in patients with hypertension requires proper control of the water balance in patients, which includes the assessment of urine output. Identification of microalbuminuria and creatinine levels, which are mainly used in up-to-date clinical practice, do not provide sufficient control of the water balance of patients. Evaluation of daily urine output is one of the most objective and dynamic markers of cardio-renal interaction. The presence of nycturia and increase in blood pressure (BP) over night are the indications for the use of diuretic therapy with antihypertensive purpose.

The article presents the results of the application of combined estimation of daily water balance based on modified Zimnitskiy's method and daily monitoring of blood pressure. The study showed that the application of a fixed combination of antihypertensive drugs, namely lisinopril plus hydrochlorothiazide (Co-Diroton®), and lisinopril with amlodipine (Equator®), increases significantly the efficiency of BP control and patients' adherence to treatment. Other improvements included normalization of daytime and daily diuretic profiles, enhancement of daytime and nighttime antihypertensive effect. Thus, assigning of therapy to patients with hypertension, a clinician should take into account the severity of the water imbalance and individual pathogenetic mechanisms of increased blood pressure in patient.

Key words: hypertension, diuretic therapy, lisinopril, amlodipine, hydrochlorothiazide

В последние годы сложилась ситуация, когда на практике произошло широкое внедрение низкодозовой диуретической терапии в антигипертензивных целях без обеспечения соответствующего контроля водного баланса больных, в частности, с помощью оценки диуреза. Вместе с тем, этот показатель является одним из наиболее объективных и динамичных маркеров кардиоренального взаимодействия, что было в свое время блестяще продемонстрировано выдающимся отечественным клиницистом С.С. Зимницким, предложившим оценивать функцию почек по суточному распределению соотношения потребленной жидкости и выделенной мочи [1]. К сожалению, этот простой и информативный тест оказался «хлопотным» для многоцентровых исследований доказательной медицины и уступил место

более простым лабораторным исследованиям – микроальбуминурии и креатинина крови, которые стали доминировать на практике.

Ограниченная востребованность оценки водного баланса у больных привела к снижению информированности практических врачей и пациентов о нормативах потребления жидкости, особенностях водного обмена организма, а также о возможностях более широкого выбора диуретиков и их дозирования для достижения эффективного и безопасного действия. По этой причине нередко просьба больного дать рекомендации по количеству и распределению потребления жидкости в течение суток вызывает у врача определенные сложности. Известно, что интенсивность водообмена и количество потребляемой человеком

жидкости зависят от его возраста, пола, характера питания, физической активности, температуры окружающей среды и многих других факторов [2]. Рекомендуемые количественные ориентиры для потребления жидкости здоровыми лицами (такие как 30–40 мл/кг массы, или не менее 8 стаканов воды в сутки [3], или <2,0 л/сутки) по данным ВОЗ [4] могут оказаться завышенными для пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Более точным является соотношение количества потребляемой жидкости с индексом массы тела (ИМТ), рассчитываемым по формуле:

$$ИМТ = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

В настоящее время существует большой опыт комбинированной оценки суточного водного баланса по модифицированной методике Зимницкого (измерения количества и процента соотношения выпитой жидкости и выделенной мочи), а также суточного мониторирования артериального давления (АД) [5, 6]. В таблице представлено количество и суточное распределение потребленной жидкости у пациентов с нормальным, пониженным и повышенным АД. Опрос пациентов показал, что большинство из них не имели представления о нормативах потребления жидкости, по этой причине больные артериальной гипертензией (АГ) практически не ограничивали себя в ее потреблении. Несмотря на выявленные групповые различия в количестве потребленной жидкости (V), ее соотношение с ИМТ оказалось практически одинаковым (физиологическая константа) и составило около 50 мл на единицу индекса массы тела. Полученный результат позволяет рекомендовать для ориентировочного определения должного суточного объема потребления жидкости (V_{дж}) следующую формулу:

$$V_{дж} = ИМТ \times 50 \text{ мл}.$$

С помощью индекса V_{дж} становится возможным определить индивидуальные уровни степени гидратации пациентов, в том числе связанной с физической активностью, гипертермией, диетой и другими факторами.

Применение индекса V_{дж} и оценка суточного распределения объемов потребленной жидкости позволили сделать заключение о том, что большинство больных АГ имеют повышенный уровень гидратации (см. таблицу, рис. 1). Активный дневной и особенно вечерний питьевой режим больных АГ превышает

Таблица. Суточное количество и распределение объемов потребленной жидкости в обследованных группах пациентов

Показатель	Артериальное давление			
	Нормотония (n=23)	Гипотония (n=46)	Гипертензия (n=58)	
Потребление жидкости, мл	Утро	217±14	194±16*	215±16
	Полдень	591±36	412±23*	548±32
	Вечер	432±27	389±19*	480±34*
	Ночь	73±9	64±14	48±12
	День	1240±28	995±21*	1243±21
	Сутки	1313±21	1059±17*	1291±19

Примечание: * – достоверное изменение показателя (p<0,05) относительно такового при нормотонии.

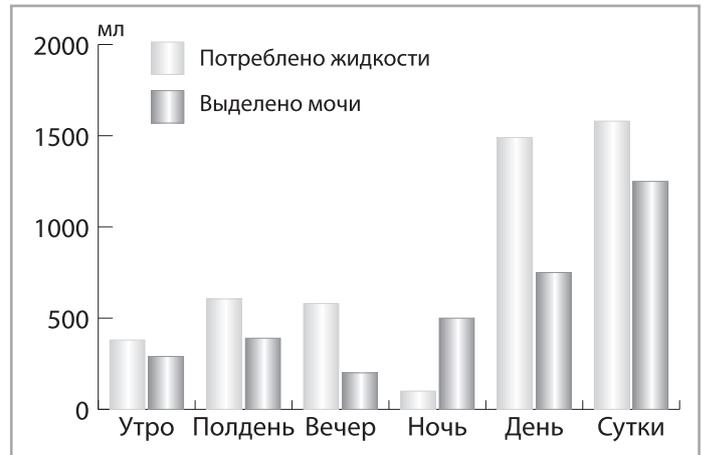


Рис. 1. Суточное распределение потребления жидкости и выделения мочи у больных артериальной гипертензией

функциональные возможности почек, которые поддерживают водный баланс за счет выделения мочи ночью (никтурия). Последнее во многом объясняет повышение ночного уровня АД, необходимое для поддержания функциональной активности почек. Наличие никтурии и повышенного ночного АД является показанием к применению диуретической терапии в антигипертензивных целях [7].

Утреннее применение тиазидового диуретика гидрохлоротиазид (ГХТ) в антигипертензивной дозе 12,5 мг сопровождается достаточно мягкой стимуляцией дневного диуреза и восстановлением водного баланса с уменьшением ночного диуреза. На фоне этих изменений происходит плавное и стойкое снижение АД (см. рис. 1). Вместе с тем, по данным авторов, самостоятельный антигипертензивный эффект ГХТ является достаточным лишь у 10–15% пациентов, тогда как у больных с длительным стажем заболевания, при АГ с высокой градацией степени риска, а также при метеонестабильных погодных условиях и ряде других состояний необходимо дополнительное назначение препаратов, воздействующих на другие патогенетические факторы АГ, в частности, повышенный тонус сосудов.

С учетом известных нежелательных реакций, связанных со стимуляцией мочегонными препаратами ренин-ангиотензиновой системы, оптимальным антигипертензивным «партнером» диуретиков считаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в частности препарат лизиноприл, имеющий целый ряд преимуществ, связанных со стартовой активностью лекарственной формы, низкой метаболической нагрузкой на печень, пролонгированным фармакокинетическим профилем, способностью в связи с гидрофильностью проходить через «сито» жировой клетчатки у тучных больных и рядом других положительных эффектов [8]. Благодаря убедительной доказательной базе в отношении таких эффектов лизиноприла, как антигипертензивный, органопротективный и жизнепродлевающий, препарат занял одно из ведущих мест в клинической практике как в виде отдельной лекарственной формы, так и фиксированной комбинации с ГХТ [9–11]. На отечественном фармацевтическом рынке в качестве первых представителей лизиноприла и его фиксированной

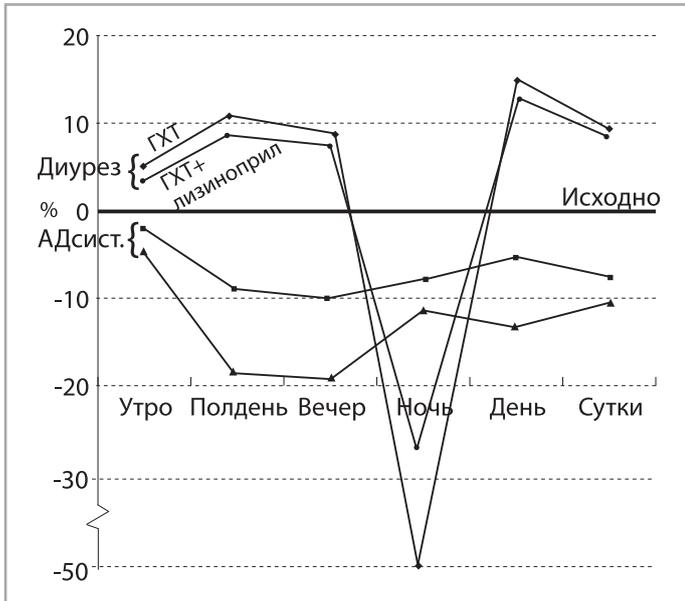


Рис. 2. Изменение суточных профилей диуреза и систолического артериального давления (АД) при приеме гидрохлортиазида (ГХТ) 12,5 мг и ГХТ в фиксированной комбинации с лизиноприлом 10 мг – Ко-Диротон®

комбінації з ГХТ були в своє время зареєстровані препарати Диротон® і Ко-Диротон® (Гедеон Рихтер, Венгрія).

Наше дослідження показало, що при використанні фіксованої комбінації лізиноприла (10 мг) і ГХТ (12,5 мг) відзначається нормалізація як денного, так і суточного діуретического профіля, при цьому удваивається по величині денної і ночної антигіпертензивний ефект (рис. 2). Частота досягнення цільового рівня зниження АД збільшується до 60–70%. В разі недостатнього ефекта, особливо у тучних хворих з великою масою тіла, можливо збільшення дози лізиноприла до 20 мг. С цією метою зручним є застосування Ко-Диротона з фіксованою комбінацією лізиноприла і ГХТ відповідно 20 мг і 12,5 мг.

В метеонестабільні періоди, супроводжувані різкими коливаннями атмосферного тиску, температури і вологості повітря, а також у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легких (ХОЗЛ) при наявності кашля для підвищення антигіпертензивного ефекта необхідно додавання в комбінацію третього компонента – блокатора кальцевих каналів амлодипіна 2,5–5 мг [12–14].

Окремого уваги заслуговує проблема раннього підвищення АД, чреватого підвищенням ризику розвитку інсульту, інфаркту міокарда і інших небезпечних серцево-судинних ускладнень [15]. Теоретично захист від підйому АД в ранні години, пов'язаного з пробудженням і активізацією хворих, повинна забезпечуватися однократним прийомом антигіпертензивних препаратів 24-годинного дії. К останнім відносяться більшість сучасних ІАПФ і АРА II – сартанів. Однак багаторічний досвід лікування АГ під контролем суточного моніторингу хворих свідчить про те, що в реальній клінічній практиці, особливо в умовах вираженої метеорологічної нестабільності, однократний прийом навіть

тільки діючих препаратів у багатьох хворих є недостатньо ефективним.

Останнє стосується як недостатнього зниження підвищеного ночного, так і запобігання раннього підвищення АД. Часто у хворих на фоні підібраної терапії відбувається метеоіндуцерованне або спровоцерованне іншою причиною підвищення АД з різким його підйомом в ранній період. В прагненні як швидше прибрати це підвищення пацієнт додатково приймає, як правило, надмірне кількість короткодіючих гіпотензивних препаратів і посилює базисну антигіпертензивну терапію. Все це закінчується розвитком гіпотензивної реакції з наступним тривалим дисбалансом АД, не менш небезпечним, ніж ранній гіпертензивний епізод.

Для більш ефективного контролю АД в ночній і ранній періоди можуть бути використані терапевтичні схеми на основі двократного застосування (вранці – при пробудженні і ввечері – перед сном) антигіпертензивних лікарських засобів тривалого дії в знижених вдвоє разових дозировках. Пропонувані схеми не змінюють сумарне суточне дозування препаратів, але дозволяють підтримувати більш рівномірну їх концентрацію в крові, в тому числі в ночній і ранній періоди. Раніше авторами було опубліковано позитивний досвід більш ефективного контролю АД в ранні години і зниження побічних ефектів з допомогою двократного застосування зменшених вдвоє разових дозировок лізиноприла (5 мг) і амлодипіна (2,5 мг), фіксованих в 1/2 таблетки комбінованого препарату Екватор® [14].

С появою на практиці двох фіксованих комбінацій – лізиноприла з амлодипіном (Екватор®) і лізиноприла з гидрохлортиазидом (Ко-Диротон®) – стає можливим їх спільне застосування в зменшених вдвоє дозировках в один ранній (1/2 таблетки Ко-Диротон + 1/2 таблетки Екватор) або двократний (1/2 таблетки Ко-Диротон вранці і 1/2 таблетки Екватор ввечері) прийом [13, 14]. При таких варіантах лікування лікарська комбінація збільшується до трьох препаратів в одній таблетці з сумарними дозами: лізиноприл – 10 мг, амлодипін – 2,5 мг, ГХТ – 6,25 мг. Остання комбінація виявилася ефективною для контролю АД і запобігання метеопатических реакцій у 13 з 15 хворих АГ з високою градацією ступеня ризику, недостатньо ефективно реагували на прийом двох антигіпертензивних препаратів. Трьохкомпонентна схема лікування хворих рекомендується для застосування в метеонестабільні осені, зимні і весняні місяці.

Найменше по частоті досягнення цільового зниження АД мав місце у хворих з вираженою деформуючою дорсопатією шийного відділу хребта і при наявності гемодинамічно значимих (>70%) атеросклеротических оклюзій брахіоцефальних судин [13]. Для зниження ризику гіпоперфузії головного мозку цільовий рівень зниження АД у цих хворих не повинен перевищувати 140–150/80–90 мм рт.ст.

Більшість пролічених хворих після підбору антигіпертензивної терапії і відповідного навчання переходили на самомоніторинг АД і водного балансу з більш рідким вимірюванням АД і діурезу по своєму біоритму. В літній час, особливо в період жаркої погоди, контроль водного

обмена и потребления жидкости осуществлялся с помощью измерений массы тела. Прием диуретических препаратов в жару ограничивался вплоть до полной отмены, последнее также касалось дневного назначения амлодипина. При необходимости этот препарат назначался на ночь.

Подводя итоги настоящей публикации, можно сделать заключение о том, что применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, в частности лизиноприла с гидрохлортиазидом (Ко-Диротон®) и лизиноприла с амлодипином (Экватор®), значительно повышает эффективность контроля АД и приверженность больных к лечению. При выборе терапии необходимо учитывать выраженность водного дисбаланса и индивидуальные патогенетические механизмы повышения АД больного, в том числе связанные с нарушением суточного водно-го баланса организма.

Литература

1. Зимницкий С.С. В чем заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? – Казань: Казанский мед. университет, 1921.
2. Jequier E., Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration // Eur. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 64 (2). – P. 115–123.
3. Valtin H. Drink at least eight glasses of water a day. «Really? Is there scientific evidence for «8x8»? // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2002. – Vol. 283 (5). – P. 993–1004.
4. World Health Organization. Guidelines for Drinking-Water Quality (2nd ed.), 1996.
5. Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. и др. Комбинированное монитирование диуреза и артериального давления у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью // Рос. кардиол. журн. – 2009. – №6. – С. 19–24.
6. Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. Выбор диуретической терапии при лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8 (1). – С. 55–57.
7. Савенков М.П., Иванов С.Н., Соломонова Л.Н. др. Выбор фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазиды при лечении артериальной гипертензии // РМЖ. – 2011. – Т. 19 (4). – С. 196–199.
8. Opie L.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: scientific basis for clinical use. John Wiley & Sons. – NY, 1992.
9. Pool J.L., Gennari J., Goldstein R. et al. Controlled multicenter study of the antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of 349 patients with mild to moderate essential hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1989. – Suppl. 3. – S. 36–54.
10. Leduc J.J., Madonna O., Grossin V. Avaluation of lisinopril-hydrochlorthiazide combination in mild to moderate hypertension // Therapie. – 1994. – Vol. 49 (1). – P. 17–22.
11. Mancia G., Grassi G. Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorthiazide in elderly patients with systolic hypertension: results of multicenter trial // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1997. – Vol. 30 (5). – P. 548–553.
12. Савенков М.П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертензией // Consilium Med. – 2005. – Т. 7 (5). –С. 360–363.
13. Савенков М.П., Иванов С.Н., Палкин М.Н. и др. Комбинация лизиноприла с амлодипином в лечении артериальной гипертензии: претензии на лидерство // Consilium Med. – 2011. – Т. 13 (1). –С. 76–79.
14. Савенков М.П., Иванов С.Н., Иванова С.В., Соломонова Л.Н. Варианты применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии // РМЖ. – 2010. – Т. 18 (3). – С. 106–108.
15. Савенков М.П., Савенкова А.М. «Утро начинается с рассвета» и с повышения артериального давления // РМЖ. – 2006. – Т. 14 (10). – С. 734–737.

Статья предоставлена
представительством компании «Рихтер Гедеон» в Украине.