

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Лукомскому Павлу Евгеньевичу
посвящается в честь 110-летия
со дня рождения Учителя*

КОМБИНИРОВАННОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ДИУРЕЗА И АРТЕРИАРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Савенков М.П. *, Кириченко А.В., Иванов С.Н., Борщевская М.В., Соломонова Л.А., Савенкова А.М.
Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Резюме

На основе обследования 17 здоровых лиц и 110 больных АГ и ХСН, с помощью комбинированного суточного мониторирования диуреза и АД (КСМДАД) с 3-часовыми и функциональными (утренний, полуденный, вечерний, ночной и суточный) интервалами разработан комплексный показатель “диурез-тензионное соотношение” (ДТС), отражающий величину диуреза (% выделенной от потребленной жидкости), соотношенную со средней величиной систолического АД за период времени (t) измерения диуреза ($ДТС_t = \text{диурез}_{\%} / \text{ср.АД}_{\text{сис.мм.рт.ст.}}$). У здоровых лиц нормальные значения ДТС колебались в диапазонах 75-90% / 120-135мм рт.ст. С помощью ДТС показано, что у обследованных больных АГ отмечалась задержка жидкости и повышение АД в утреннем, полуденном и, в меньшей степени, вечернем периодах суток. Развивавшаяся компенсаторная активация ночного диуреза была недостаточной у больных ХСН, сопровождалась снижением суточного диуреза (<65%) и развитием отеков. Последние изменения явились показаниями к назначению диуретической терапии. С помощью оценки суточной динамики ДТС выявлены преимущества применения петлевого диуретика торасемида (5мг), обладающего, по сравнению с гидрохлортиазидом (100мг) и фуросемидом (20 мг), более выраженным, плавным и продолжительным диуретическим и антигипертензивным эффектом. Исследование ДТС предлагается для выявления нарушения водного баланса и подбора индивидуальной диуретической терапии.

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

Диуретические препараты широко применяются на практике для лечения артериальной гипертонии, а также коррекции водно-электролитных нарушений при сердечной недостаточности. В связи с дозо-зависимым характером как терапевтического действия так и побочных эффектов, связанных с активацией ренин-ангиотензиновой системы, дегидратацией, артериальной гипотонией, гипокалиемией, метаболическими и другими расстройствами, важнейшим правилом диуретической терапии является индивидуальный подбор лечения с применением “минимально-достаточных” дозировок препаратов и адекватного контроля за лечением. К сожалению, в современных как отечественных, так и международных рекомендациях, констатирующих необходимость выполнения этого правила, не приводятся способы его реализации [1,2]. Рекомендуемое определение важных показателей электролитов крови и клиренса креатинина, несомненно, является недостаточным для оперативного контроля за лечением, выбора диуретика, и подбора его дозы. Для этих целей более целесообразно исследование диуреза, которое, в классическом исполнении, подразумевает определение как количества выделенной мочи, так и объема потребленной жидкости.

Это позволяет выявить задержку воды в организме — основного показания к применению диуретика, а также выбрать режим его индивидуального дозирования, обеспечивающего поддержание водного баланса. Исследование диуреза не представляет особой сложности, однако в связи с временными затратами, а также некоторыми неудобствами для пациентов, этот метод оказался невостребованным для “массовой” доказательной медицины, и по этой причине был незаслуженно “обделен” вниманием, как в клинических рекомендациях, так и на практике. Отчасти методическая проблема оценки задержки жидкости в организме решается с помощью рекомендуемого измерения веса больных, однако последнее также имеет свои недостатки и не может полностью заменить исследование диуреза. Повышение информативности исследования диуреза, в том числе и для подбора индивидуальной диуретической терапии, может быть значительно увеличено за счет одновременного применения с суточным мониторированием артериального давления.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможностей применения комбинированного суточного мониторирования диуреза и АД (КСМДАД) для

Таблица 1
Общая характеристика обследованных 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
Факторы риска: избыточный вес	52	47
курение	32	29
Ассоциированные состояния: периферический атеросклероз	21	19
компенсированный сахарный диабет	14	13
ХОБЛ	16	15
АГ / ИБС / ХСН	110/ 90 / 94	100 / 82 / 84
Степень АГ: I	43	39
II	67	61
Стаж АГ: < 5 лет	34	31
5-10 лет	57	52
> 10 лет	19	17
Функциональный класс ХСН: I	13	12
II	44	40
III	37	34
Отеки ног и застой в легких	70	65
Фармакотерапия:		
диуретики	62	56
иАПФ	65	59
АРА II	10	9
БКК	24	22
БАБ	21	19

выявления водно-электролитных нарушений, определения роли этих нарушений в формировании АГ и сердечной недостаточности, а также для контроля за диуретической терапией.

Материалы и методы

Обследовано 110 больных среднего и пожилого возраста с артериальной гипертонией I-II степени с высокой градацией степени риска, в т.ч. 70 больных с хронической сердечной недостаточностью I-III функционального класса с признаками задержки жидкости в виде отеков и застойных явлений в легких. В контрольную группу (К) вошли 17 здоровых пациентов без нарушений водного баланса. Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Из исследования были исключены больные с симптоматической и тяжелой артериальной гипертонией, выраженной сердечной (фракция выброса ЛЖ < 35%), печеночной и почечной (сывороточные уровни креатинина более 120 мкмоль/л и калия сыворотки крови выше 5,5 ммоль/л) недостаточностью, а также с декомпенсированным сахарным диабетом, органическими заболеваниями головного мозга, выраженной урообструктивной патологией, беременностью.

Обще клиническое обследование больных осуществлялось в соответствии с современными рекомендациями по диагностике АГ и сердечной недостаточности [1,2]. За неделю до включения в исследование больным отменяли прием диуретических и коротко-действующих вазоактивных препаратов, при сохранении приема базисных антигипертензивных средств (табл. 1).

Суточное мониторирование диуреза проводилось с 3-х часовыми интервалами классического исследования по Зимницкому [3], а также в упрощенном варианте с выделением лишь 4-х интервалов времени суток, различавшихся по функциональной активности пациентов: утренний (3 часа); полуденный (6 часов); вечерний (7 часов) и ночной (8 часов). Количество выделенной жидкости оценивалось по объему выделенной мочи или изменению веса тела в случаях, когда имелись методические сложности измерения мочи, а также при повышенном потоотделении в жаркую погоду. Все больные вели тщательный учет потребленной жидкости, на основе чего осуществлялась оценка водного баланса организма. В соответствии с оригинальным методом Зимницкого, диурез измерялся процентным соотношением выделенного объема мочи к потребленной жидкости [3].

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппаратов “АВРМ” и “Кардиотенз” (“Медитех” Венгрия), ВР-102 (“Шиллер”, Швейцария) с использованием интервалов измерения – 15 минут днем и 30 минут ночью. Наряду с общепринятыми, рассчитывались и показатели СМАД за периоды, соответствующие таковым при исследовании диуреза.

Проведенный корреляционный анализ между соответствующими суточными параметрами диуреза и АД, позволил разработать новый показатель взаимоотношения диуреза и АД, получивший название “диурез-тензионное соотношение” (ДТС). ДТС является комплексным дробным показателем, содержащим в числителе диурез в % (соотношение выделенной мочи к потребленной жидкости), в знаменателе – среднюю величину систолического АД за период времени (t) измерения диуреза ($ДТС_t = \frac{диурез_{\%}}{ср.АД_{сис.т.}}$). У здоровых лиц нормальные значения ДТС колебались в диапазонах 75-90% / 120-135 мм.рт.ст. ДТС определялось за суточный, дневной, ночной и выделенные дневные периоды, что позволило оценить изменения диуреза и АД в течение различных периодов суток.

Исследование проводилось как в стационарных, так и амбулаторных условиях при ограничении чрезмерных водных, алкогольных, физических и метеорологических воздействий.

Диуретические реакции и динамика АД оценивались исходно на фоне базисной антигипертензивной терапии, исключавшей в течение 1 недели прием

Таблица 2

Распределение критериев рандомизации в группах больных, леченных диуретическими препаратами

Критерии	ГХТ	Фуросемид	Торасемид
Количество больных	14	17	16
Мужской пол	8	13	11
Возраст > 70 лет	9	11	12
АГ I-II ст.	14	14	14
Функц. класс 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
БАБ	4	5	3
БКК	3	2	4

диуретиков и коротко-действующих вазодилататоров. У 47 больных мониторирование диуреза и АД проводилось после однократного и курсового приема тиазидного диуретика – гидрохлортиазида (ГХТ) и петлевых диуретиков: фуросемида и торасемида, соответственно, в стартовых однократных дозировках: ГХТ – 100 мг (для лечения отеков), фуросемид – 20 мг и торасемид – 5 мг.

Формирование сопоставимых групп больных осуществлялось с помощью стратификационной рандомизации. В табл. 2 показано распределение выделенных критериев сравнения.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью электронных таблиц “Microsoft Excel” и пакета прикладных программ “Statistica”, v. 6.0. Количественные признаки описывались в виде $M \pm m$, достоверность различий определяли с помощью критерия t-Стьюдента, достоверным считали различия при $p < 0,05$. При корреляционном анализе использовался корреляционный критерий r Пирсона для количественных величин.

Результаты и обсуждение

Ранее нами были опубликованы данные по комбинированному суточному мониторированию диуреза и АД (КСМДАД) с различными (1,3 и 6-7 часовыми) временными интервалами [4]. Проведенное исследование выявило тесную корреляционную зави-

симость между показателями диуреза и АД, а также показало, что у больных с АГ и ХСН отмечается дневная задержка жидкости с активацией ночного диуреза, являющегося недостаточным у больных с АГ II степени и отечным синдромом. Наличие, по данным КСМДАД, водного дисбаланса рассматривается в качестве объективного критерия назначения и регулирования диуретической терапии.

Сравнительный анализ показал, что более предпочтительным для применения на практике является вариант КСМДАД с 3-х часовыми и функциональными (утренний, полуденный, вечерний, дневной, ночной и суточный) периодами оценки показателей а также то, что для выявления задержки воды в организме, более информативным методом является предложенное С.С. Зимницким измерение диуреза процентным соотношением выделенной и потребленной жидкости [3].

Результаты КСМДАД, проводившегося в соответствии с приведенными выше методическими подходами, свидетельствуют о большой значимости этого исследования для оценки почечного механизма формирования АГ и сердечной недостаточности, а также определения показаний к назначению диуретической терапии и подбору индивидуального лечения. В табл. 5 представлено выявленное у обследованных больных суточное распределение потребления и выделения жидкости (диуреза), а также изменение артериально-

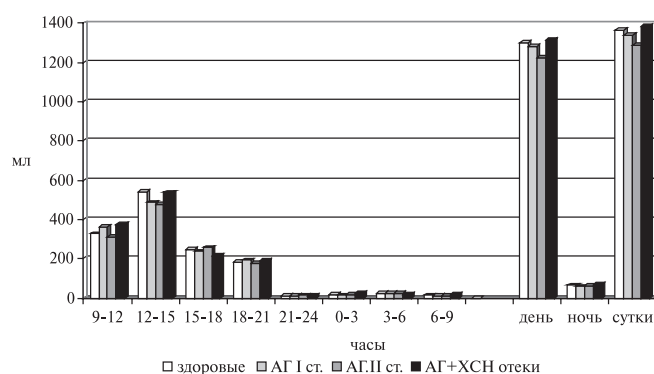


Рис. 1. Распределение потребления жидкости больными АГ и ХСН.

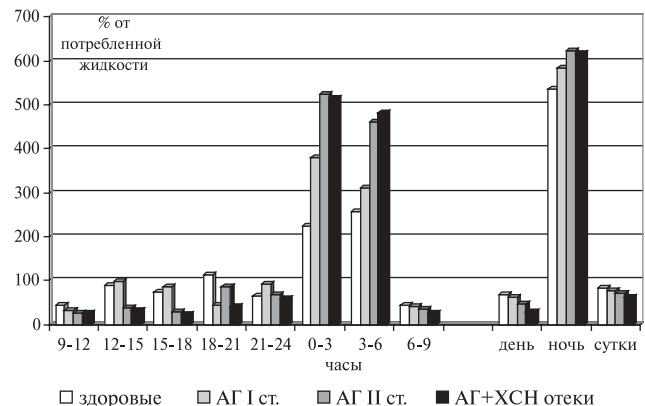


Рис. 2. Распределение диуреза у больных АГ и ХСН при мониторирование с 3-х часовыми интервалами.

Таблица 3

Суточная динамика потребления жидкости (ПЖ) и диурез-тензионного соотношения (ДТС) у здоровых лиц, больных АГ и ХСН

Время суток (часы)	Здоровые (n=17)		АГ I ст. (n=21)		АГ II ст. (n=19)		АГ I-II ст. + ХСН отеки (n=23)	
	ПЖ мл	ДТС % / мм.рт.ст.	ПЖ мл	ДТС % / мм.рт.ст.	ПЖ мл	ДТС % / мм.рт.ст.	ПЖ мл	ДТС % / мм.рт.ст.
09-12	327±46	44 ± 8 123±5,4	364±47	33 ± 9 145±6,1*	312±58	26 ± 9 151±4,4*	376±37	25 ± 5* 154±4,1
12-15	542±53	89 ± 11 126±6,2	486±49	99 ± 9* 144±4,8*	479±67	37 ± 6* 150±4,9*	537±39	32 ± 9* 148±5,3*
15-18	249±33	74 ± 10 137±7,4	237±37	86 ± 6 148±5,2*	256±31	30 ± 8* 158±6,3*	213±27	22 ± 5* 158±4,2 *
18-21	182±27	112±7 124±8,3	192±26	45±10* 141±5,3*	178±24	86±12* 146±7,2*	189±19	41±9 148±6,8*
09-21 День	1300±51	68±12 128±4,6	1279±47	63±9 144±6,2*	1225±53	47±7* 151±7,3*	1315±49	28±14* 153±8,4*
21-00	12±14	66±10 116±6,8	9±11	92±9* 136±6,4*	14±9	68±8* 142±8,4*	11±13	58±6 141±7,4*
00-03	17±12	225±26 121±9,6	13±13	381±64 128±7,5	15±11	523±57* 131±5,5	21±9	514±43* 138±9,1
03-06	22±18	256±34 117±8,4	24±19	312±46 126±7,9	24±13	462±65* 127±7,0	17±9	482±65* 132±9,6
06-09	14±11	43±6 133±10,3	12±9	41±10 145±8,4	9±12	34±7 158±6,8*	19±15	26±8* 162±7,5*
21-09 Ночь	65±22	536±25 121±5,8	58±42	584±32 133±7,1*	62±34	623±45* 140±8,5*	68±29	614±43* 143±9,1*
09-09 Сутки	1365±37	84±11 125±5,6	1337±43	77±14 138±7,1	1287±49	72±17 146±8,5*	1383±52	62±9* 148±9,1*

Обозначение: * – достоверное (p<0,05) изменение показателя относительно такового у здоровых лиц.

го давления в виде диурез-тензионного соотношения (ДТС).

Проведенное исследование не выявило существенных различий в водной нагрузке обследованных больных. Наибольшее количество жидкости потреблялось в полуденном и утреннем периодах с незначительным уменьшением суточного потребления воды больными АГ (табл.3, рис.1).

О необходимости ограничения приема жидкости больные были информированы лишь в самых общих чертах, и по этой причине недостаточно контролировали объем водной нагрузки и мочеиспускания.

Комбинированное суточное мониторирование

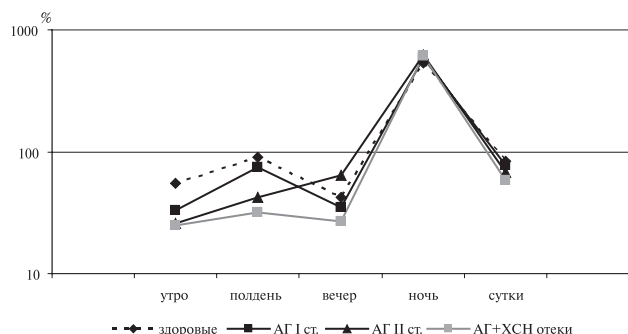


Рис. 3. Суточное распределение диуреза у больных АГ и ХСН при мониторировании с функциональными интервалами.

диуреза и АД (КСМДАД) позволило выявить у больных АГ, особенно II степени, – с ХСН и отечным синдромом – задержку жидкости в дневное время суток с активацией диуреза ночью. Выявленная закономерность отмечалась как при мониторинговании диуреза с 3-х часовыми, так и функциональными интервалами (табл.3, рис. 2,3).

Изменение диуретической реакции в утренние, дневные периоды сопровождалось у больных АГ и ХСН повышением АД (табл.3, рис.4). Корреляционный анализ показал наличие достаточно высокой прямой зависимости между АД и диурезом. В связи с увеличением интервалов монитори-

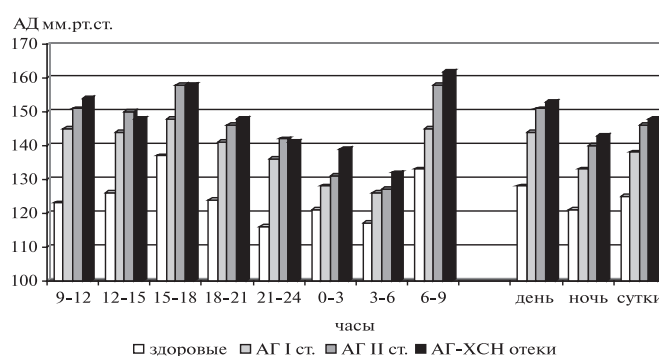


Рис. 4. Суточная динамика АД_{сист.} у больных АГ и ХСН при мониторировании с 3-часовыми интервалами.

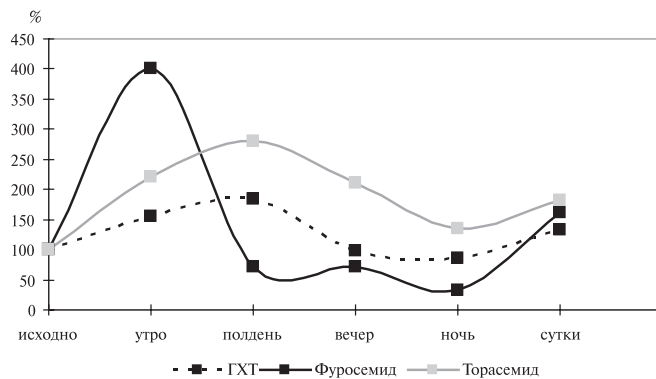


Рис. 5. Изменение (%) диуреза при приеме диуретиков.

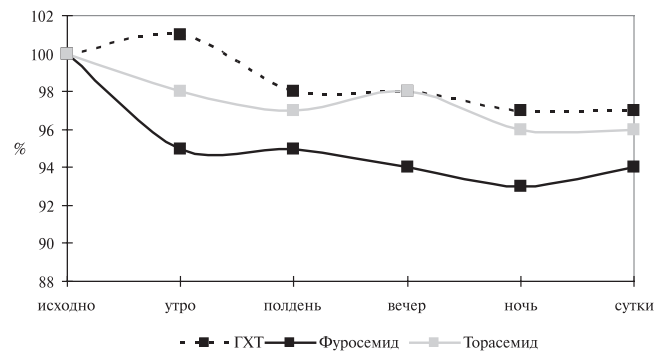


Рис. 6. Изменение (%) систолического АД при приеме диуретиков

вания до 3-х и более часов соответствующие коэффициенты корреляции были несколько ниже таковых (0,5-0,75) при почасовом мониторировании [4] и варьировали в выделенных группах в диапазоне 0,4-0,65. Наличие более высокой корреляции при смещенном почасовом варианте анализа АД и диуреза подтверждает важную роль АД в регуляции водообмена и целесообразность учета тензионной реакции при оценке диуреза в виде разработанного показателя “диурез-тензионного соотношения”.

У больных АГ и ХСН с периферическими отеками компенсаторная активация диуреза была недостаточной и потребовала назначения диуретической терапии (рис. 2, 3). Проведенный анализ клинических данных и показателей КСМДАД позволил предложить в качестве дополнительного показателя к назначению диуретической терапии использовать величину ДТС (диурез-тензионного соотношения), в частности — снижение показателя суточного диуреза менее 65%, а увеличение среднего дневного систолического АД более 135 мм рт.ст. и ночного — более 120 мм рт.ст. являлось показанием к коррекции антигипертензивной терапии.

Применение КСМДАД позволило подтвердить особенности действия диуретических препаратов и показало перспективность применения ДТС для индивидуального подбора диуретической терапии.

В трех группах больных, рандомизированных по полу, возрасту, функциональному классу ХСН и базисной терапии, применение гидрохлортиазида (ГХТ), фуросемида и торасемида, соответственно, в дозировках 100 мг, 20 мг и 5 мг, вызывало развитие диуретических реакций, соответствовавших фармакокинетике исследовавшихся препаратов (рис.5) [5].

Наименее выраженная и замедленная диуретическая реакция отмечалась при приеме ГХТ. Фуросемид вызывал наиболее интенсивное, но кратковременное увеличение диуреза. Диуретическая реакция при приеме торасемида отличалась как плавностью развития, так и значительно большей продолжительностью по времени. По этой причине суточ-

ный диуретический эффект торасемида превышал таковой фуросемида (рис.5). ГХТ и фуросемид снижали интенсивность ночного диуреза, однако уже даже после однократного приема фуросемида отмечалось увеличение потребления жидкости. Практически по всем показателям суточного мониторирования диуреза и АД торасемид выгодно отличался от ГХТ и фуросемида. Более плавное и, вместе с тем, длительное и интенсивное диуретическое воздействие торасемида сопровождалось более выраженным снижением АД, чем при приеме ГХТ, и меньшим, чем при приеме фуросемида (рис.6).

С помощью КСМАДД был наглядно подтвержден “агрессивный” характер действия фуросемида, сопровождавшийся быстрой и мощной, но кратковременной, диуретической реакцией, приводившей к артериальной гипотонии и последующему увеличению потребления жидкости. Выявленная диуретическая реакция позволяет объяснить те нежелательные побочные эффекты, возникающие при лечении больных, которые связаны с транзиторной гиповолемией, симпатической, ангиотензиновой, альдостероновой гиперактивацией. На фоне применения торасемида отмечалась менее выраженная гипотензивная реакция и лучшая переносимость лечения. Более плавным и стойким как диуретическим, так и антигипертензивным действием, могут быть объяснены известные положительные эффекты торасемида, связанные со снижением смертности больных с ХСН, уменьшением частоты их госпитализации и улучшением функционального состояния, что было показано в многоцентровых исследованиях, в частности, в исследовании TORIC [3, 4, 10].

На практике исследование диуреза проводится традиционно с помощью оценки суточного, дневного и ночного объем выпитой жидкости и выделенной мочи. Интегральный характер определяющихся показателей не позволяет оценивать водный баланс в течение дневного периода суток и выявлять наиболее проблемные интервалы времени, в которые происходит задержка жидкости и развитие гипертензивной реакции.

Применение комбинированного варианта суточного мониторинга диуреза и АД дало возможность реально оценить взаимоотношения между АД и диурезом. Анализ полученных данных показал, что расчет диуреза должен производиться в виде процентного соотношения между выпитой и выделенной жидкостью, что более точно отражает суть исследования.

Проведенное исследование показало, что КСМДАД с функциональными интервалами (утренний — адаптационный, дневной — физической активности, вечерний — отдыха, ночной — сна) является более доступным и предпочтительным к применению на практике. Предложенный новый диагностический показатель — диурез-тензионное соотношение (ДТС), отражающий величину диуреза в процентах от выпитой жидкости, соотнесенную к средним величинам АД за конкретно выделенный период, позволяет выявлять наличие водного дисбаланса, определять суточные временные периоды его формирования, определять необходимость применения и осуществлять подбор диуретической и антигипертензивной терапии.

Литература

1. Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии ЕОГ и ЕОК. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертонии // Рац. фармакотер. кардиол. 2008; 4(1–2): приложение: 2–76.
2. Рабочая группа ЕОК Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года // Рац. фармакотер. кардиол. 2009; 3:95–122.
3. Зимницкий С.С. В чем заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? Казанский медицинский университет, 1921.
4. Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. и др. Выбор диуретической терапии при лечении артериальной гипертонии и сердечной недостаточности // Кардиоваск. терапия и профилактика 2009; 1:56–62.
5. Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K. et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. 1995; 57(6): 601–609.
6. J. Cosin, J. Diez on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Failure. 4 (2002) 507–513.

Abstract

Based on the data from 17 healthy volunteers and 110 patients with arterial hypertension (AH) and chronic heart failure (CHF), who underwent combined 24-hour monitoring of diuresis and blood pressure (BP), with three-hour and functional intervals (morning, midday, evening, night-time, and circadian) assessed, a complex parameter “diuresis – tension ratio” (DTR) was developed. This parameter reflects the ratio between diuresis (percentage of excreted to consumed water) and mean systolic BP (SBP) during the time (t) of diuresis measurement ($DTR_t = \text{diuresis, \%} / \text{mean SBP, mm Hg}$). In healthy people, normal DTR values were in the range of 75–90% / 120–135 mm Hg. In AH patients, fluid retention and BP increase in morning, midday, and, to a lesser extent, evening intervals were observed. Compensatory increase in night-time diuresis was inadequate in patients with CHF, being associated with circadian diuresis reduction to <65% and oedema development. The latter was an indication for diuretic therapy. The assessment of circadian DTR dynamics demonstrated the benefits of loop diuretic torasemide (5 mg), which had stronger, more even and long-lasting effect, comparing to hydrochlorothiazide (100 mg) and furosemide (20 mg). DTR assessment could be recommended for diagnostics of fluid metabolism disturbances and the choice of the optimal diuretic therapy regimen.

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

Поступила 23/10-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: mpsavenkov@mail.ru

[Савенков М.П. (*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой клинической диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии, Кириченко А.В. — профессор, Иванов С.Н. — к.м.н., доцент, Борщевская М.В. — к.м.н., доцент, Соломонова Л.А. — к.м.н., доцент, Савенкова А.М — ассистент].