

УДК 616.12-008.331:615.012.8:616.61-007.64

**ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННОЙ ХРОНОЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАННИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Г.Д.Вартанян

*/Кафедра внутренних болезней N2,  
НИИЦ Ереванского государственного медицинского университета им.М.Гераци/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** циркадианная хроноэффективность, лекарственные препараты, артериальное давление, хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — исход хронических заболеваний почек с постепенным и прогрессивным ухудшением клубочковых и канальцевых функций.

Одной из центральных проблем консервативного лечения ХПН является коррекция высокого артериального давления (АД) и нарушений водно-солевого обмена. Высокие показатели АД рассматриваются как фактор, способствующий прогрессированию ХПН [2, 7].

Антигипертензивные препараты различного механизма и направленности действия, как правило, имеют побочные эффекты. Не существует пока средств, способных радикально решить проблему артериальной гипертензии (АГ), в том числе и нефрогенной. Поэтому при выборе препарата или комбинации препаратов необходимы строго индивидуальный подход, учет всех положительных и отрицательных их свойств, возможное прогнозирование последствий медикаментозного вмешательства, контроль за состоянием почечных функций.

Для совершенствования профилактики, диагностики и повышения эффективности лечения перспективные возможности открывают достижения в области хронобиологии и хрономедицины. На сегодняшний день наиболее изученными в хронотерапевтическом аспекте являются антигипертензивные препараты [3–5, 8, 9, 11, 12].

Исследования последних десяти лет доказали, что хронотерапия АГ антагонистами кальция, ИАПФ,  $\beta$ -блокаторами, препаратами центрального действия, диуретиками и другими средствами позволяет добиться стабильного клинического эффекта в более ранние сроки, при меньших дозах препаратов и лучшей их переносимости, чем при их традиционном назначении без учета циркадианного ритма АД.

**Материал и методы**

Исследования проводились у 42 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) (22—ХПН<sub>0</sub> и 20—ХПН<sub>1</sub>) и 25 здоровых добровольцев в возрасте 16–74 года. Объективное обследование больных включало измерение АД на обеих руках каждые 3 ч, ЧСС и др. У всех больных с помощью клиренсовых методов оценивали функциональное состояние почек.

Проводились хронофармакологические исследования клофелином и фуросемидом на фоне однотипной терапии по одинаковой схеме (клофелин давали 20 больным в течение 2 недель один раз в сутки в дозе 0,15 мг, фуросемид — 22 больным в дозе 40 мг). В дни исследования время приема препарата варьировало таким образом, чтобы было возможно проследить его влияние на АД, экстре-

цию воды и электролитов: 24; 3; 6; 9; 12; 15; 18 и 21 часов. Длительность временных интервалов определялась так, чтобы обеспечить независимость наблюдений и возможность выявления индивидуальной реакции организма к воздействию лекарственных средств, т.е. с учетом фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств. Исследование биоритмов было проведено по схеме индивидуального и группового исследования [1,10]. Рассчитывали биоритмологические показатели: мезор, амплитуду и акрофазу ритма (в ч.), их 95% доверительные интервалы, а также относительную амплитуду колебаний.

#### Результаты и обсуждение

По мере развития ХПН значение мезора циркадианных колебаний систолического АД (САД) повышается, и независимо от стадии ХПН его колебания в течение суток носят монотонный характер. Об этом свидетельствуют низкие значения относительных амплитуд. Акрофаза циркадианных колебаний САД у больных ХПН<sub>0</sub> наступает в дневное, а при ХПН<sub>1</sub> — в вечернее время. Значения мезоров после приема клофелина и фуросемида снижаются, однако снижение фоновых значений статистически недостоверно ( $p > 0.05$ ). Аналогичным образом не выявлены статистически достоверные изменения амплитуды этого ритма после приема препаратов.

Равноотстоящий прием клофелина в течение суток приводит к смещению акрофазы циркадианных колебаний САД на 4 ч у больных ХПН<sub>0</sub> и на 1,5 ч у больных ХПН<sub>1</sub>. К наибольшему снижению САД у больных обеих групп приводит прием клофелина около 7ч.

Фуросемид приводит к смещению акрофаз циркадианных колебаний САД в среднем на 4 ч у больных ХПН<sub>0</sub> и на 1 ч — при ХПН<sub>1</sub>. Однако эти смещения статистически недостоверны. Таким образом, можно утверждать, что фуросемид не приводит к изменениям волны циркадианных колебаний САД.

Результаты усредненно-группового анализа показали, что к наибольшему снижению САД приводит прием фуросемида около 23 ч больными ХПН<sub>0</sub>, около 9ч — больными ХПН<sub>1</sub>.

Во временных рядах циркадианных колебаний диастолического АД (ДАД) чаще выявляется циркадианный компонент. Эти колебания статистически достоверно носят циркадианный характер у больных ХПН<sub>0</sub>. Как и при изучении САД, значения мезора циркадианных колебаний ДАД повышаются по мере развития ХПН, а амплитуды циркадианных колебаний также имеют низкие значения. Иначе говоря, до приема антигипертензивного препарата колебания ДАД и САД происходят в довольно узких пределах, практически оставаясь постоянными в течение суток. Акрофаза циркадианных колебаний ДАД у больных ХПН<sub>0</sub> наступает в утреннее, а при ХПН<sub>1</sub> — дневное время.

Клофелин приводит к достоверному смещению акрофазы циркадианных колебаний ДАД у больных ХПН<sub>0</sub> на 7 ч, ХПН<sub>1</sub> — на 2,5 ч. Максимальный гипотензивный эффект в отношении ДАД наблюдается при приеме клофелина в 6.4 ч у больных ХПН<sub>0</sub>, 1,2 ч — у больных ХПН<sub>1</sub>.

По данным усредненно-группового косинор-анализа после приема фуросемида в 95% случаев статистически достоверные циркадианные ритмы ДАД выявляются у больных ХПН<sub>1</sub>. Наблюдается также статистически недостоверное ( $p > 0.05$ ) понижение мезора ритма ДАД у больных ХПН<sub>0</sub>. Амплитуда этого ритма также не претерпевает статистически достоверных изменений, хотя и наблюдается некоторое увеличение ее значения у больных ХПН<sub>0</sub> и ХПН<sub>1</sub>.

Сравнение акрофаз циркадианных колебаний ДАД до и после приема фуросемида выявляет, что лишь у больных ХПН<sub>1</sub> диуретик приводит к статистически достоверному смещению значения этого параметра от вечерних к ночным часам.

Определенный интерес представляет сравнение акрофаз циркадианных колебаний САД и ДАД как до, так и после применения фуросемида. Установлено, что до приема фуросемида акрофаза циркадианных колебаний ДАД опережает на 2—5 ч акрофазу циркадианного ритма САД у больных ХПН<sub>0</sub>, тогда как у больных ХПН<sub>1</sub> они наступают почти в одно и то же время, т.е. наблюдается внутренняя синхронизация по акрофазе. Сравнение акрофаз циркадианных колебаний САД и ДАД после приема фуросемида также выявляет внутреннюю синхронизацию между ними.

С точки зрения гипотензивного эффекта препаратов особое значение приобретают значения батифаз циркадианных ритмов САД и ДАД.

При приеме клофелина моменты снижения САД почти совпадают у больных обеих групп. Моменты времени приема клофелина, приводящие к максимальному снижению САД и ДАД, у больных ХПН<sub>0</sub> совпадают, тогда как у больных ХПН<sub>1</sub> между этими моментами наблюдается 5—6 часовая разница.

При даче фуросемида моменты наибольшего снижения САД не совпадают у больных ХПН<sub>0</sub> и ХПН<sub>1</sub>, тогда как моменты снижения ДАД совпадают приблизительно. Моменты же батифаз САД и ДАД не совпадают практически ни в одной стадии ХПН.

В доступной литературе нами обнаружена лишь одна работа, в которой подвергнута детальному анализу биологическая временная структура гемодинамических показателей больных ХГН [6]. Прогрессирование ХПН приводит к определенным изменениям как частотного, так и амплитудно-фазовых соотношений ритмов гемодинамики. Полученные нами результаты подтверждают данные о нарушении частотного спектра циркадианных колебаний САД и ДАД у больных ХГН без признаков нарушения функционального состояния почек и у больных ХПН<sub>III</sub>. У больных же ХПН<sub>I</sub> хотя колебания САД и ДАД сохраняют свою циркадианность, однако акрофаза САД смещена к вечерним часам, а акрофаза ДАД инвертирована по отношению к данным здоровых лиц. Моменты максимального снижения (максимальная хроноэффективность) САД и ДАД под влиянием клофелина совпадают у больных ХПН<sub>0</sub>, тогда как у больных ХПН<sub>1</sub> имеется 5 часовая разница между ними. При этом в зависимости от стадии ХПН значение максимальной хроноэффективности в среднем на 10—15% превышает значение минимальной.

Отсутствие статистически достоверных изменений мезоров усредненно-групповых колебаний САД и ДАД у больных обеих групп не означает, что среднесуточный уровень этих показателей не реагирует на применение препаратов. Причина этого явления кроется в том, что больные одной и той же группы сильно отличались по значению АД, ввиду группирования их по степени развития ХПН, а не по тяжести гипертензии. Большой разброс индивидуальных данных, несмотря на индивидуальную реакцию, приводил к отсутствию статистически значимых изменений в группе. Это подтверждается и данными усредненно-группового косинор-анализа % $\Delta$ САД и % $\Delta$ ДАД, т.е. данными хронореакции сердечно-сосудистой системы. Мезоры этих показателей у больных обеих групп имеют отрицательное значение, что свидетельствует о снижении фоновых значений САД и ДАД под влиянием клофелина и фуросемида. Иначе говоря, у указанных больных от фактора времени зависит лишь степень снижения, но не характер реакции систем, регулирующих САД и ДАД.

Таким образом, полученные результаты позволяют выявить особенности нарушения циркадианных колебаний АД, определить оптимальные интервалы времени назначения гипотензивного препарата и существенно повысить эффективность применения фуросемида и клофелина, что имеет важное теоретическое и практическое значение.

*Поступила 15.02.2001*

ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԵՐԻԿԱՄԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ՎԱՂ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ  
ԴԵՂՈՐԱՑՔԻ ՑԻՐԿԱԳԻԱՆ ՔՐՈՆՈԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ  
ԱՌԱՆՉՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՁԱՐԿԵՐԱԿԱՑԻՆ ԴՆՇՄԱՆ  
ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ  
Գ.Ձ.Վարդանյան

Նյարագորվել են իրոնիկական գլոմերուլոնեֆրիտով (ԽԳՆ) 42 հիվանդ՝ 22-ը առանց իրոնիկական երկամային անբավարարության (ԽԵԱ) նշանների, 20-ը ԽԵԱ I աստիճանի, որոնց մոտ իրականացվել են ֆուրոսեմիդով և կլոֆելինով քրոնոֆարմակոլոգիական հետազոտություններ:

Մտազոտված փվյալները հայտնաբերել են ԽԵԱ-ն փարբեր փուլերում ԽԳՆ-ի ժամանակ զարկերակային արյան ճնշման ցիրկադիան փոփոխումների խանգարումների առանձնահատկությունները և դեղանյութերի կիրառման արդյունավետությունը, հաշվի առնելով ժամանակային գործոնը:

Դեղանյութերի կիրառման քրոնոթերապևտիկ մոտեցումը, որը հաշվի է առնում կենսաբանական ժամանակային կառուցվածքների խանգարումների անհատական առանձնահատկությունները, նոր հեռանկարներ է բացում թերապևտիկ ներգործության օրգանիզմի առանձին ցուցանիշների ընտրելական կարգավորման ասպարեզում:

PECULIARITIES OF CYRCADIAN CHRONOEFFICIENCY OF PREPARATIONS  
IN ARTERIAL PRESSURE AT EARLY STAGES OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

G.J.Vardanyan

We observed 42 patients with chronic diffuse glomerulonephritis (22 without chronic renal insufficiency CRI, 20 – with I stage CRI). The chronopharmacological investigations were conducted with furosemide (22 patients) and clophelinum (20 patients).

The results obtained allowed to reveal circadian peculiarities of blood pressure changes in patients with chronic glomerulonephritis at the early stages of CRI and to increase the efficiency of therapeutic remedies, taking into account the time factor. The chronotherapeutic method gives opportunities to increase the effectiveness of therapy and conduct selective correction of pathophysiological dysfunctions of the organism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асланян Н.Л., Крицян Э.М., Асатрян Д.Г., Ерицян Г.Ж. Хронобиология выделительной функции почек. Ереван, 1989.
2. Ермоленко В.И. Хронический гемодиализ. М., 1982.
3. Заславская Р.М., Жаманкулов К.А., Жумабаева Т.Н., Тейблум М.М. Клин. мед., 1998, 76, 4, с. 38.
4. Заславская Р.М., Жумабаева Т.Н., Жаманкулов К.А., Тейблум М.М. Клин. мед., 1998, 76, 10, с.42.
5. Заславская Р.М., Липица Г.В., Ахметов К.Ш. Клин. мед., 1996;74;9:43.
6. Курумишева С.Ш. Биологические ритмы парциальных функций почек у больных ХГН в динамике развития почечной недостаточности. Автореф. канд. дис. М., 1985.
7. Тареев Е.М. Клиническая нефрология, 1983, 2, стр. 5.
8. Токбаева К.К., Заславская Р.М., Халберг Ф. и др. Клин.мед., 1996, 74, 8, стр. 52.
9. Guagnano M.T., Pace Palitti V., Merlitti D. et al. Clin. Exp. Hypertens., 1997;19(3):331.
10. Halberg F., Johnson E.A., Nelson W. The Physiol. Teacher, 1972;1;4:1-19.
11. Noel H.C., Saunders E., Smolensky M.H. Nurse Pract., 2000;25(3):2.
12. Oosting J., Struijker-Boudier H.A., Janssen B.J. Am. J. Hypertens., 1999;11;1:1109.