

Антигипертензивная хронотерапия клофелином и фуросемидом имеет важное теоретическое и практическое значение. Убедительно?

П.А. Зелвеян, М.С. Буниатян

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ

121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15-А

Проведенные в мире широкомасштабные популяционные исследования наглядно продемонстрировали важность эффективного лечения артериальной гипертензии (АГ) в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В многочисленных исследованиях доказана четкая связь между выраженностью АГ, длительностью ее существования и частотой развития хронической почечной недостаточности (ХПН). АГ сама по себе является причиной повреждения почек и, когда она возникает как следствие заболевания почек, то, несомненно, становится важнейшим фактором риска развития и прогрессирования почечной недостаточности. Роль АГ в прогрессировании патологии почек также подтверждается в работах, демонстрирующих уменьшение протеинурии, стабилизацию фильтрационной функции почек, снижение скорости развития склеротических изменений почечной ткани и уменьшение летальности от уремии на фоне длительной нормализации артериального давления (АД) [14, 16–19].

В настоящее время стратегия медикаментозного лечения больных АГ претерпевает значительные изменения. Предпочтение отдается препаратам пролонгированного действия, которые обеспечивают эффективное снижение АД на протяжении длительного времени (до 12–24 ч), не изменяя нормальный двухфазный ритм АД, не оказывая неблагоприятное воздействие на вариабельность АД и ЧСС и снижая повышенную вариабельность АД, обеспечивая адекватный контроль АД в ранние утренние и предутренние часы, когда наиболее вероятно развитие цереброваскулярных и кардиоваскулярных осложнений. Это обеспечивает большую степень защиты от риска развития ССО и поражения органов-мишеней [8,9]. Однако, к сожалению, пролонгированные препараты, ввиду высокой стоимости, малодоступны для большинства пациентов развивающихся стран, поэтому чаще всего приходится использовать препараты короткого действия, в связи с чем, целесообразно применять хронобиологиче-

ские подходы. Исследования, посвященные этому вопросу, интенсивно проводятся с начала 70-х гг., и в настоящее время установлено положение о различии чувствительности организма к воздействиям лекарственных средств в зависимости от фазы собственного ритма. Показано, что режим хронотерапии создает более благоприятные условия для действия антигипертензивных препаратов, позволяет добиться стабильного клинического эффекта в более ранние сроки и при использовании их в меньших дозах, улучшает переносимость препаратов и повышает безопасность лечения. В статье Г.Д. Вартамян «Особенности циркадианной хроноэффективности лекарственных препаратов на показатели артериального давления при ранних стадиях хронической почечной недостаточности» делается попытка рассмотреть лечение АГ у больных с ХПН в аспекте хронотерапии [2]. Считаем необходимым высказать наши размышления по поводу статьи Г.Д. Вартамян и поставить несколько вопросов, на наш взгляд имеющих принципиальное значение:

1) В статье отсутствует цель исследования, что делает невозможным ее логическое понимание.

2) В материалах и методах отсутствует клиническая характеристика больных с хроническим гломерулонефритом (ГН). Верификация диагноза была произведена по морфологической форме ГН или диагноз поставлен по лабораторно-клиническим данным? Хотелось бы также знать распределение больных по возрасту и преобладающую возрастную группу, поскольку еще в начале 90-х гг. экспериментально было показано уменьшение хроноэффективности диуретического эффекта фуросемида в старших возрастных группах [10,11].

3) Трудно оценить эффективность проводимой антигипертензивной терапии, так как в статье отсутствуют исходные значения АД и нет критериев оценки эффективности лечения. Непонятно, учитывалась ли выраженность протеинурии при оценке эффективности, поскольку на сегодняшний день установлено, что

у больных с почечной недостаточностью и протеинурией гипотензивную терапию следует проводить в более агрессивном режиме. Например, у больных с протеинурией >1 г/сутки следует снижать АД до 125/75 мм рт.ст., чем при менее выраженной протеинурии (130/80 мм рт.ст.) [3, 18].

4) Не ясно, для какой цели введена группа здоровых добровольцев, о которой в дальнейшем автор в тексте ни разу не упоминает.

5) Что автор имел в виду под термином «клиренсовые методы» оценки функционального состояния почек? Если оценивался клиренс креатинина, то необходимо указать формулу расчета.

6) Как проводилось мониторирование АД и ЧСС? Автор пишет: «... измерение АД на обеих руках каждые 3 ч ...», включая ночное время? Если да, то, на наш взгляд, необходимо указать больной пробуждался, или измерение проводилось во время сна? Это принципиально важно, поскольку повышенные значения ночного АД и вследствие этого неправильная интерпретация и оценка влияния препаратов на уровень АД могли быть следствием пробуждения или микропробуждения, которое всегда наблюдается во время измерения АД, нарушая качество сна.

7) Введение основных хронобиологических показателей: мессора, амплитуды и акрофазы ритма, требует более подробного описания данных понятий, а так же способы их расчета, так как для основного контингента читателей, скорее всего, эти показатели не могут быть знакомы. В дальнейшем в тексте встречается и термин «батифаз», который вообще не упоминался в разделе «Материалы и методы».

8) В статье не указано, какие статистические методы были использованы для анализа полученных данных: параметрические или непараметрические. Это принципиально важно знать, поскольку число наблюдений в группах составляло 20–22, а для описания наблюдений малой выборки затруднена оценка распределения, тем более, если автор в обсуждении отмечает, что «... Больные одной и той же группы сильно отличались по значению АД». Хотелось бы знать, соответствуют ли группы нормальному распределению? Необходимо также разъяснить, что имеет в виду автор, говоря что «... исследование биоритмов было проведено по схеме индивидуального и группового исследования»?

9) В разделе «Результаты», указывая действие препаратов на суточные колебания АД, автор не приводит никаких данных количественной характеристики действия препаратов на те или иные показатели. Например, указывается, что «... Максимальный гипотензивный эффект в отношении диастолического АД (ДАД) наблюдается при приеме клофелина в 6,4 ч = ХПН₀, 1,2 ч – у больных ХПН₁» – как оценивался гипотензивный эффект, и что автор имеет в виду, говоря о максимальном гипотензивном эффекте? Не вполне

понятно, как автор может констатировать, что «... Максимальный гипотензивный эффект в отношении ДАД наблюдается при приеме клофелина в ... 1,2 ч – у больных ХПН₁», если интервалы измерения АД составляли 3 часа, как описано в разделе «методы»?

Проводя сравнение акрофаз суточных колебаний ДАД до и после приема фуросемида отмечается, что у больных ХПН₁ диуретик приводит к статистически достоверному смещению значения этого параметра «от вечерних к ночным часам». Для убедительности этого утверждения необходимо более детальное описание с указанием достоверности.

Отсутствие количественных данных для каждого конкретного исследуемого показателя, ошибок измерений и доверительных интервалов, не позволяет читателю судить о достоверных изменениях на фоне терапии и не дает возможности произвести оценку оригинальности и значимости данного исследования.

10) Вызывает вопрос выбора антигипертензивной терапии больных с ГН. Отсутствует аргументация, почему автором выбраны препараты клофелин и фуросемид. Согласно рекомендациям экспертов Всемирной Организации Здравоохранения и Международного общества по проблемам АГ (1999), для лечения АГ целесообразно использовать следующие классы лекарственных препаратов – тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов и α_1 -адреноблокаторы [7]. Применение препаратов центрального действия, таких как клонидин, резерпин, метилдопа рекомендуется в качестве терапии резерва, так как они обладают достаточно большим количеством побочных эффектов. В настоящее время в связи с краткостью действия (при приеме внутрь 2–4 реже 6 ч), значительным числом побочных эффектов, таблетки клонидина рекомендуют использовать лишь для купирования гипертонических кризов [1].

Выбор петлевого диуретика фуросемида так же является дискуссионным, поскольку антигипертензивный эффект петлевых диуретиков в общем менее выражен, чем у тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, которые имеют более выраженный, но кратковременный эффект. В период действия петлевых диуретиков экскреция ионов натрия с мочой значительно возрастает, однако после прекращения диуретического эффекта препаратов скорость экскреции ионов натрия снижается до уровня ниже исходного. Таким образом, в течение одних суток преходящее повышение экскреции натрия сменяется его задержкой и не оказывает существенного антигипертензивного эффекта [1]. Помимо этого важную роль играет и активизация ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем на фоне приема петлевых диуретиков. Установлено, что на фоне приема фуросемида

отмечается увеличение активности ренина, а так же повышение концентрации ангиотензина II (А-II), альдостерона и аргинин вазопрессина в плазме крови [12, 13, 15]. Имеются также сообщения о том, что при ХПН, среди лекарств, способных вызвать острую почечную недостаточность (ОПН) значительное место занимает петлевой диуретик фуросемид [4]. Поэтому назначение фуросемида больным с ХПН, особенно получающим низконатриевую диету, может привести к гиповолемии со снижением почечной перфузии и развитию преренальной ОПН. Не менее важную роль во временном обескровливании почек, наряду с гиповолемией, отводят констриктивному действию на почечные сосуды катехоламинов и ренина, активированных потерей натрия вследствие ингибирования реабсорбции в канальцах. При длительно сохраняющемся нарушении гемодинамики преренальная ОПН может переходить в ренальную (морфологический эквивалент – ишемический тубулярный некроз) [4,5].

На сегодняшний день вопрос выбора максимально эффективного антигипертензивного препарата, способного замедлить прогрессирование патологического процесса в почках, практически решен в пользу ИАПФ [1, 3, 6, 14, 16, 17, 19]. Почему именно эта группа препаратов столь эффективна с точки зрения нефропротекции? Установлено, что концентрация А-II в почках в тысячи раз превышает его содержание в плазме крови, несмотря на то, что у многих больных с ХПН уровень циркулирующего А-II нормален или даже понижен. Механизмы патогенного действия ангиотензина II обусловлены не только его вазоконстриктивным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью: А-II является фактором роста, и ограничение его продукции предотвращает развитие гипертрофии клубочка. А-II и повышенное давление в клубочке стимулируют образование мезангиального матрикса и коллагена в мезангиальных и канальцевых клетках, приводя к усилению процессов фиброобразования клубочков и интерстиция. ИАПФ, блокируя образование мощного вазоконстриктора А-II, оказывают не только выраженное гипотензивное действие, но и специфическое защитное воздействие на почечную ткань, независимо от их влияния на АД. Этот эффект обусловлен снижением индуцированной А-II резистентности отводящей артерии почки почечного клубочка, в результате чего увеличивается отток крови из клубочка и уменьшается давление в петлях капилляров клубочков, независимо от уровня системного АД. ИАПФ также подавляют выброс цитокинов (хотя окончательно не установлено, обусловлен ли данный эффект снижением внутриклубочкового давления или же прямым действием на А-II). Установлено, что ИАПФ способны восстанавливать нарушенную проницаемость базальной мембраны клубочка, предотвращая накопление макромолекул в мезангиуме и, следовательно, пролиферацию мезангиального матрикса. ИАПФ также подавляют образование альдостерона, которому в последнее время придается существенное значение в прогрессировании почечной недостаточности [3, 6].

Исходя из изложенного, ведущими препаратами в лечении больных с заболеваниями почек являются ИАПФ, обеспечивающие контроль АД и замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности. В связи с этим на современном этапе нам представляется нецелесообразным выбор клофелина и фуросемида как антигипертензивных препаратов для лечения больных с ХПН₀₋₁.

Хотелось бы особо отметить, что стиль изложения результатов и их обсуждение при написании научных статей необходимо выдерживать дух строго научного подхода. По нашему представлению в научной статье нежелательно использование таких фраз, как «... моменты снижения систолического АД (САД) почти совпадают у больных обеих групп», «... совпадают приблизительно», «... батираз САД и ДАД не совпадают практически ни в одной стадии ХПН», «... наступают почти в одно и то же время ...», «... больные одной и той же группы сильно отличались по значению АД» и т.д. Необходимо придерживаться единой общепринятой терминологии и более корректно и бережно относиться к терминам и понятиям. К примеру, термин «мезор», который автор заимствовал из русскоязычных источников, желательно написать «месор», поскольку он является аббревиатурой англоязычного термина – MESOR (Medline Estimating Statistic Of Rhythm), а также более приемлемо использование термина «суточный ритм» вместо – «циркадианный ритм».

Учитывая вышесказанное, нам считается недостаточно аргументированным обсуждение и выводы данного исследования и кажется утопичным утверждение автора о том, что «... полученные результаты позволяют ... существенно повысить эффективность применения фуросемида и клофелина, что имеет важное теоретическое и практическое значение».

В конце хочется также обратить внимание редакционной коллегии и редакционного совета журнала «Медицинская наука Армении» на необходимость ужесточения требований оформления рукописей и рецензирования научных статей для публикаций в столь авторитетном академическом издании.

Поступила 15.05.02

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония. М., 1999.
2. Вартамян Г.Д. Мед. наука Армении, 2001, 1, с.55.
3. Есаян А.М. Consilium Medicum, 2001, 3, 10, с.488.
4. Шестакова М.В. Тер. арх., 2001, 6, с.64.
5. Милованов Ю.С., Николаев А.Ю., Трофимова Е.И., Дзгоева Ф.У. Клин. мед., 1995, 73, 3, с.90.
6. Почки и гомеостаз в норме и патологии. Под ред. С. Клара: Пер. с англ., М., 1987.
7. Chalmers J. et al. WHO – ISH Hypertension Guidelines Committee. J. Hypertens., 1999, 17, p.151.
8. Clement D., De Buyenzere, Duprez D. J. Hypertens., 1994, 12, 8, S.49.
9. Weber M.A., Cheung D.G., Granettinger W.F. et al. JAMA 1988, 259, p.3281.
10. Fujimura A., Ebihara A. Life Sci., 1990, 47, 1, p.51.
11. Fujimura A., Sudoh T., Ebihara A. Chronobiol. Int., 1994, 11, 2, p.113.
12. Jespersen B., Danielsen H., Pedersen E.B. Nephrol. Dial. Transplant., 1990, 5, 12, p.997.
13. Kammerl M.C., Nusing R.M., Schweda F. et al. Clin. Pharmacol. Ther., 2001, 70, 5, p.468.
14. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L. et al. Nengl. J. Med., 1996, 334, 1, p.13.
15. Lauridsen I.N., Jespersen B., Thomsen K. et al. Nephrol. Dial. Transplant., 1991, 6, 7, p. 466.
16. Locatelli F., Del Vecchio L., Marai P., Colzani S. J. Nephrol., 1998, 11, 6, p.330.
17. Maschio G., Alberti D., Locatelli F. et al. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1999, 33, Suppl 1, S.16.
18. Pisoni R., Remuzzi G. J. Nephrol., 2000, 13, 3, p.228.
19. Ruggenenti P., Perna A., Benini R. et al. J. Am. Soc. Nephrol., 1999, 10, 5, p.997.