

РЕАКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА НАГРУЗКУ ПОВАРЕННОЙ СОЛЬЮ КАК ИНДИКАТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Проф. А. П. БАБКИН¹, канд. мед. наук Т. В. ГОЛОВКО²

¹ Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко,

² Воронежская городская клиническая поликлиника № 4,
Российская Федерация

Рассмотрены результаты исследования эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у больных с диабетической нефропатией на основе динамики гемодинамических и метаболических параметров при различной реакции артериального давления на нагрузку поваренной солью. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии была выше у солечувствительных пациентов.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, терапия, солечувствительность артериального давления.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Среди симптоматических гипертоний основное место занимает нефрогенная АГ. Частота АГ при диабетической нефропатии наблюдается в 30–64 % случаев [1–3]. Коррекция артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом является такой же важной задачей, как и компенсация метаболических нарушений.

Большинство исследователей считают гиперинсулинемию, инсулинорезистентность и АГ ассоциированными состояниями [3–6]. Действие гиперинсулинемии на развитие гипертонии реализуется несколькими механизмами, ведущие из них связаны с нарушением водно-электролитного баланса (задержка натрия и воды), развитием центральной гиперсимпатикотонии и активацией тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7]. Первичные функциональные нарушения, обуславливающие взаимосвязь потребления поваренной соли и повышения АД, находятся в почках [7].

На современном этапе в клинической практике используют две группы препаратов, блокирующих РААС и локально-почечную активность ангиотензина II: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и селективные блокаторы рецепторов ангиотензина I (АРА). Максимальный нефропротективный эффект этих групп препаратов отмечается у больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией [8, 9]. Одним из важных факторов, влияющих на эффективность терапии АГ у больных с заболеваниями почек, является солечувствительный характер АД [10–12].

Цель нашего исследования — изучить клиническую эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных с диабетической

нефропатией в зависимости от реакции АД на нагрузку поваренной солью.

Обследовано 40 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с АГ. Средний возраст пациентов составил $61,2 \pm 0,9$ года, длительность заболевания — $7,9 \pm 1,4$ года, длительность АГ — $7,8 \pm 1,6$ года. Пациенты были рандомизированы на две группы (по 20 в каждой) и сопоставимы по возрасту, полу, длительности болезни. Пациенты первой группы получали фиксированную комбинацию двух препаратов — периндоприла 5,0 мг и индапамида 1,25 мг (нолипрел А Форте ® Servier), второй группы — комбинацию валсартана 160 мг (валсафорс, Promomed) и индапамида 1,5 мг (StadaCIS).

Всем больным дважды (до и через 2 мес терапии) выполняли суточное мониторирование (СМ) АД на аппарате «АВРМ — 04» (Венгрия) по общепринятой методике [6]. Анализировались следующие показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД): средние значения систолического и диастолического АД за день (САДс ап, САДд ап), ночь (САДс пп, САДд пп) и сутки (САДс, САДд). Вариабельность САД (Var. САД) и ДАД (Var. ДАД) определялись как стандартное отклонение от среднего значения АД в те же временные интервалы. Выраженность двухфазного ритма АД — суточный индекс (СИ) оценивали по степени ночного снижения и рассчитывали по формулам:

$$\text{СИ САД} = (\text{САДд} - \text{САДн}) \times 100\% / \text{САДд},$$

$$\text{СИ ДАД} = (\text{ДАДд} - \text{ДАДн}) \times 100\% / \text{ДАДд}.$$

«Нагрузку давлением» определяли по индексу времени (ИВ) гипертензии (ИВСад, ИВДад), который рассчитывался как процент времени, в течение

которого величина САД и ДАД превышали уровень 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью.

Лабораторные исследования включали определение липидного спектра крови (общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, коэффициент атерогенности), показателей углеводного (глюкоза) и пуринового (мочевая кислота) обмена, свертывающей системы крови (фибриноген), а также исследовался уровень креатинина в сыворотке крови и в моче. Солечувствительность АД оценивали по методике М. N. Weinberger [13] в модификации [9]. Солечувствительными считались пациенты с уменьшением САД при офисном измерении на 10 мм рт. ст. и более при переходе с диеты с повышенным содержанием (250 ммоль) поваренной соли на низкосолеую (50 ммоль). В динамике определялась суточная экскреция электролитов методом ионоселективной потенциометрии, которая позволяла оценить величину натрийуреза и соблюдение больными рекомендаций по ограничению потребления поваренной соли. Офисное измерение АД проводили утром в последний день соблюдения диеты.

Вкусовая чувствительность к поваренной соли определялась по методике R. Henkin (1963) в модификации А. А. Некрасовой и соавт. [14]. Для тестирования использовали набор из 12 разведений NaCl от 0,02 до 2,54% с двукратным увеличением концентрации в каждой последующей пробе. За порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус соли. Низкий ПВЧПС определяли при значении менее 0,16% раствора NaCl, средний — 0,16%, высокий — 0,32% и более.

При обработке результатов исследования использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0. Для количественных признаков данные представлялись в виде: числа наблюдений (n), среднего значения признака (M), среднего квадратичного отклонения (s), ошибки средней величины (m). Сравнение групп проводилось с использованием критерия Стьюдента (t).

В результате проведенного исследования установлено, что среднее значение ПВЧПС в группе

принимавших нолипрел составило $0,24 \pm 0,02\%$ до лечения, при этом почти у половины — 9 (45%) больных — выявлен высокий ПВЧПС, равный 0,32% и более (табл. 1). После двухмесячной терапии отмечена тенденция к улучшению вкусовой чувствительности: ПВЧПС уменьшился до $0,18 \pm 0,02\%$ ($p > 0,05$), а число больных с высоким порогом сократилось в 2 раза. На большее потребление поваренной соли пациентами с высоким ПВЧПС косвенно указывает суточное выделение электролитов с мочой: если у больных со средним порогом ПВЧПС концентрация натрия составляет $120,4 \pm 10,3$ ммоль, то у больных с ПВЧПС 0,32% и более — $176,7 \pm 12,8$ ммоль ($p < 0,05$). Менее выраженная положительная динамика ПВЧПС отмечена у больных, получавших комбинацию валсартана и индапамида — среднее значение ПВЧПС составило $0,23 \pm 0,02\%$ до лечения и $0,19 \pm 0,02\%$ — после ($p < 0,05$). Суточный натрийурез у больных со средним порогом вкусовой чувствительности 0,16% составил $122,4 \pm 9,3$ ммоль, с ПВЧПС 0,32% и более — $179,2 \pm 13,8$ ммоль ($p < 0,05$).

Терапия нолипрелом А в течение 8 нед привела к достоверному снижению среднесуточных показателей САД с $152,5 \pm 1,5$ до $128,4 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и ДАД с $88,9 \pm 1,9$ до $75,4 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) (табл. 2). Целевой уровень офисного АД достигнут у 14 (70%) больных.

Лечение свободной комбинацией валсартана и индапамида в течение 2 мес привело к достоверному снижению среднесуточных значений САД с $153,2 \pm 1,5$ до $133,7 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и ДАД — с $89,1 \pm 1,9$ до $77,9 \pm 0,7$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) (табл. 2), целевой уровень офисного АД достигнут у 10 (50%) больных.

Анализ результатов показал, что антигипертензивная терапия нолипрелом наиболее эффективна в группе больных с солечувствительной АГ. Снижение САД ср. при лечении нолипрелом составило для солечувствительных больных $27,8 \pm 0,7$ против $18,3 \pm 0,4$ мм рт. ст. для солерезистентных ($p < 0,01$), ДАД ср. уменьшилось на $13,7 \pm 1,5$ против $9,0 \pm 1,08$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) соответственно (табл. 3). Достоверно увеличилось количество больных с нормальным циркадным профилем АД у солечувствительных пациентов.

Таблица 1

Распределение больных до и после лечения нолипрелом и комбинацией валсартана и индапамида в зависимости от ПВЧПС ($M \pm m$)

Концентрация ПВЧПС	Первая группа (нолипрел)				Вторая группа (валсартан + индапамид)			
	до лечения		после 8 нед лечения		до лечения		после 8 нед лечения	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Низкая	2	10	5	25*	1	5	2	10
Средняя	9	45	10	50	9	45	10	50
Высокая	9	45	5	25*	10	50	8	40

* $p < 0,05$ — достоверность различий в группах больных до и после лечения.

Таблица 2

Показатели СМАД у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией при лечении нолипрелом и комбинацией валсартана и индапамида (M±m)

Показатель	Первая группа (нолипрел)		Вторая группа (валсартан + индапамид)	
	до лечения	после 8 нед лечения	до лечения	после 8 нед лечения
САД ср., мм рт. ст.	152,5±1,5	128,4±0,9**	153,2±1,5	133,7±0,9**
ДАД ср., мм рт. ст.	88,9±1,9	75,4±0,8*	89,1±1,9	77,9±0,6*
САД д., мм рт. ст.	156,9±1,7	133,0±1,1**	156,9±1,7	137,0±0,9**
ДАД д., мм рт. ст.	91,65±1,6	79,45±0,8*	91,65±1,6	83,95±2,6*
САД н., мм рт. ст.	144,7±2,0	120,3±0,9**	144,6±2,0	125,7±1,0**
ДАД н., мм рт. ст.	82,9±2,7	68,5±0,9*	82,9±2,7	73,7±0,5*
ИВ САД, %	63,7±3,8	22,5±4,5**	62,1±3,9	25,7±4,3**
ИВ ДАД, %	59,8±7,3	23,2±4,1**	49,8±3,3	22,1±4,1**
Вар. САД, мм рт. ст.	21,2±0,6	16,7±0,7*	18,2±0,6	15,7±0,7
СИ САД	7,8±1,0	10,0±0,6	7,7±1,0	8,2±0,7

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ – достоверность различий показателей в группах до и после лечения. То же в табл. 3, 4.

Таблица 3

Динамика показателей СМАД у солечувствительных и солерезистентных больных при лечении нолипрелом (M±m)

Показатель	Солечувствительные больные, $n = 11$		Солерезистентные больные, $n = 9$	
	до лечения	после 8 нед лечения	до лечения	после 8 нед лечения
САД ср., мм рт. ст.	157,7±1,6	129,9±0,9**	149,2±1,4	130,9±1,0**
ДАД ср., мм рт. ст.	90,9±1,9	77,2±0,8*	85,2±1,5	76,2±0,7*
САД д., мм рт. ст.	159,9±1,7	134,0±1,2**	151,7±1,6	135,1±1,2**
ДАД д., мм рт. ст.	92,65±1,6	79,58±0,8*	88,5±1,5	78,6±0,8*
САД н., мм рт. ст.	142,9±1,8	120,3±0,9**	140,4±1,7	124,3±0,9**
ДАД н., мм рт. ст.	82,8±2,7	68,7±0,9*	84,8±2,6	70,3±0,9*
ИВ САД, %	64,5±3,9	23,1±4,3**	62,2±3,6	25,7±4,3**
ИВ ДАД, %	56,9±7,2	24,3±4,1**	60,8±7,4	26,3±3,9**
Вар. САД, мм рт. ст.	22,2±0,9	17,7±0,7*	20,2±0,9	19,9±0,9
СИ САД	7,9±1,0	11,0±1,2	7,6±1,0	9,0±1,1

Во второй группе больных, получавших комбинацию валсартана и индапамида, снижение САД ср. составило для солечувствительных $18,4±0,7$ мм рт. ст., для солерезистентных – $12,2±0,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), снижение ДАД ср. – на $10,3±1,2$ и $6,7±0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно (табл. 4). Достоверной положительной динамики суточного профиля АД не выявлено.

Терапия нолипрелом А оказывала благоприятное влияние на показатели липидного обмена. Отмечалось снижение ХС ЛПНП с $3,43±0,1$ до $3,15±0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$) и коэффициента атерогенности с $2,8±0,1$ до $2,4±0,1$ ($p < 0,05$). Терапия комбинацией валсартана и индапамида оказалась метаболически нейтральной.

Оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у больных с диабетической нефропатией на основе изучения ге-

модинамических и метаболических параметров, как и в ряде других исследований, показала, что избыточное потребление соли может быть обусловлено снижением вкусовой чувствительности рецепторов языка к хлориду натрия, что вызывает непроизвольное увеличение его потребления [14, 15]. С этой целью у пациентов определены суточная экскреция электролитов (Na^+ , K^+ и Cl^-) с мочой и солечувствительность АД, изучены их взаимосвязи с показателями СМАД.

Солечувствительный характер АД отмечен у 20 (50%) больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с АГ. Все солечувствительные пациенты в каждой группе лечения имели более высокие исходные значения показателей СМАД – САД ср. у солечувствительных пациентов составило $157,5±1,0$ против $150,5±0,8$ мм рт. ст. у солерезистентных пациентов ($p < 0,01$). Терапия АГ

Динамика показателей СМАД у солечувствительных и солерезистентных больных при лечении комбинацией валсартана и индапамида (M±m)

Показатели	Солечувствительные больные, n = 10		Солерезистентные больные, n = 10	
	до лечения	после 8 нед лечения	до лечения	после 8 нед лечения
САД ср., мм рт. ст.	156,1±1,5	137,7±0,8*	149,1±1,4	136,9±0,9*
ДАД ср., мм рт. ст.	90,2±1,9	79,9±0,7*	86,7±1,7	80,0±0,8*
САД д., мм рт. ст.	158,2±1,7	140,0±0,9*	151,6±1,7	141,0±0,1,0*
ДАД д., мм рт. ст.	92,7±1,6	84,65±2,5*	88,4±1,8	82,45±1,8*
САД н., мм рт. ст.	142,4±2,0	129,2±1,0**	140,4±1,8	131,2±1,0**
ДАД н., мм рт. ст.	86,9±2,8	74,7±0,5*	82,4±2,6	76,9±0,9*
ИВ САД, %	60,1±3,8	29,8±4,3**	56,1±3,2	30,2±3,8*
ИВ ДАД, %	49,8±3,3	26,1±3,8*	40,2±3,0	29,1±3,2*
Вар. САД, мм рт. ст.	18,2±0,6	16,4±0,7	19,2±0,6	17,4±0,7
СИ САД	7,4±1,0	8,0±0,7	7,1±1,0	8,2±0,7

нолипрелом А и комбинацией валсартана и индапамида была наиболее эффективна в группе солечувствительных. При лечении нолипрелом суточный профиль АД изменился в положительную сторону. Произошло увеличение числа «дипперов» за счет снижения числа «нон-дипперов». Количество «дипперов» в первой группе до лечения — 3 (15%) человека, после лечения — 15 (75%). При лечении больных комбинацией препаратов валсартан и индапамид отмечена тенденция к улучшению суточного профиля АД — количество «дипперов» до лечения — 5 (25%) человек, после — 8 (40%).

Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия нолипрелом А форте и валсартаном с индапамидом была сопоставима по величине среднесуточного снижения САД и ДАД, однако у больных, принимавших нолипрел, достоверно чаще отмечена нормализация циркадного профиля АД. Более выраженный антигипертензивный эффект был отмечен у больных с солечувствительным характером АГ в каждой группе лечения. Определение солечувствительности АД позволяет прогнозировать эффективность антигипертензивной терапии.

Список литературы

1. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава [и др.] // *Тер. архив.*— 2008.— № 6.— С. 39–46.
2. Чихладзе Н. М. Симптоматические артериальные гипертонии: диагностика и лечение. Ч. 2. Артериальная гипертония при хроническом заболевании почек / Н. М. Чихладзе, И. Е. Чазова // *Акт. вопр. болезней сердца и сосудов.*— 2006.— Т. 1, № 2.— С. 24–28.
3. Шулуток Б. И. Нефропатии как сосудистая патология / Б. И. Шулуток // *Нефрология.*— 2008.— Т. 4, № 7.— С. 21–28.
4. Дедов И. И. Сахарный диабет и антагонисты АТ1-рецепторов: в поисках «золотого ключика» / И. И. Дедов, А. А. Александров // *Русск. мед. журн.*— 2006.— Т. 13, № 11.— С. 726–731.
5. Черноусенко А. Г. Использование метода «деревья решений» для прогнозирования варианта течения диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом / А. Г. Черноусенко, А. П. Бабкин, О. Н. Чопоров // *Вестн. Воронежского гос. технич. ун-та.*— 2006.— Т. 2, № 7.— С. 61–64.
6. Чазова И. Е. Комбинированная терапия артериальной гипертонии / И. Е. Чазова // *Руководство по артериальной гипертонии; под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой.*— М.: Медиа — Медика, 2005.— С. 655–676.
7. Guyton A. C. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension / A. C. Guyton // *Hypertension.*— 2001.— Vol. 18.— P. 49–53.
8. The effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. M. Brenner, M. E. Cooper, D. Zeeuw [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 345, № 12.— P. 861–869.
9. Сравнительная эффективность антигипертензивной терапии у больных с различной солечувствительностью артериального давления / А. П. Бабкин [и др.] // *Кардиология.*— 2010.— Т. 50, № 10.— С. 35–38.
10. Бабкин А. П. Роль поваренной соли в развитии артериальной гипертонии / А. П. Бабкин, В. В. Гладких // *Междунар. мед. журн.*— 2009.— № 3.— С. 40.
11. Бабкин А. П. Чувствительность к соли больных артериальной гипертонией / А. П. Бабкин, В. В. Гладких, И. В. Першуков // *Кардиология.*— 2010.— Т. 50, № 9.— С. 57–62.
12. Соколова М. А. Параметры солечувствительности, вариабельности сердечного ритма и суточного профиля АД при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, эффекты

- индапамида-ретард: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук; спец. 14.01.05 «Кардиология» / М. А. Соколова; Рос. ун-т дружбы народов.— М., 2001.— 18 с.
13. Weinberger M. H. Salt-sensitive of blood pressure in humans / M. H. Weinberger // Hypertension.— 1996.— Vol. 27.— P. 481–490.
14. Патологическая роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение ее при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками / А. А. Некрасова, Ю. И. Суворов [и др.] // Бюлл. ВКМЦ АМН СССР.— 1984.— № 1.— С. 68–72.
15. Пат. 2296502 Российская Федерация. Способ определения порога чувствительности артериального давления к солевой нагрузке / А. П. Бабкин [и др.]; заявитель и патентообладатель Воронеж. гос. мед. акад. им. Н. Н. Бурденко; опубл. 10.04.2007; Бюлл. № 10.— С. 1–5.

**РЕАКЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ НА НАВАНТАЖЕННЯ КУХОННОЮ СІЛЛЮ
ЯК ІНДИКАТОР ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ**

А. П. БАБКИН, Т. В. ГОЛОВКО

Розглянуто результати дослідження ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих із діабетичною нефропатією на основі динаміки гемодинамічних і метаболічних параметрів при різній реакції артеріального тиску на навантаження кухонною сіллю. Ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії була вищою у солечутливих пацієнтів.

Ключові слова: діабетична нефропатія, артеріальна гіпертензія, терапія, солечутливість артеріального тиску.

**BLOOD PRESSURE RESPONSE TO LOAD WITH SALT
AS AN INDICATOR OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY EFFECTIVENESS
IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

A. P. BABKIN, T. V. GOLOVKO

The article discusses the results of a study on the effectiveness of combination antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy based on the dynamics of hemodynamic and metabolic parameters in patients with different responses in blood pressure to load with salt. Effectiveness of combined antihypertensive therapy was significantly more pronounced in salt-sensitive patients.

Key words: diabetic nephropathy, hypertension, therapy, salt sensitivity of blood pressure.

Поступила 02.04.2014