

УДК 616.61/.12-008-08-071

ТЕСТ С НАГРУЗКОЙ ПОВАРЕННОЙ СОЛЬЮ КАК ИНДИКАТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

¹Бабкин А.П., ²Головко Т.В., ¹Романова М.М.

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж, e-mail: mmromanova@mail.ru

²БУЗ ВО ВГКП №4, Воронеж

Коррекция артериального давления у больных сахарным диабетом является такой же важной задачей, как и компенсация метаболических нарушений. Статья посвящена изучению клинической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у больных с диабетической нефропатией в зависимости от реакции артериального давления на нагрузку поваренной солью. Проведен анализ результатов исследования по изучению эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией на основе динамики гемодинамических и метаболических параметров у больных с различной реакцией артериального давления на нагрузку поваренной солью. Установлено, что у больных, принимавших нолипрел достоверно чаще отмечена нормализация циркадного профиля АД. Более выраженный антигипертензивный эффект был отмечен у больных с солечувствительным характером артериальной гипертензии в каждой группе лечения. Определение солечувствительности АД позволяет прогнозировать эффективность антигипертензивной терапии.

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

A LOAD OF SODIUM CHLORIDE AS AN INDICATOR EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

¹Babkin A.P., ²Golovko T.V., ¹Romanova M.M.

¹Voronezh State Medical University, e-mail: mmromanova@mail.ru

²VGKP №4, Voronezh, Russia

Correction of blood pressure in patients with diabetes is a crucial task as the compensation of metabolic disorders. The article is dedicated to study the clinical effectiveness of combined antihypertensive therapy in diabetic patients with nephrop-TIA, depending on the reaction of arterial pressure on the load table salt the analysis of the results of the study to study the effectiveness of combination of antihypertensive-term therapy in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy on the basis of the dynamics of the hemo-dynamic and metabolic parameters in patients with different blood pressure response to the load table salt. It was found that patients who took nolicapril significantly more frequent normalization of circadian profile of HELL. A more pronounced antihypertensive effect was noted in patients with salt-sensitive nature of hypertension in each treatment group. Definition of salt sensitivity HELL allows to predict the effectiveness of antihypertensive therapy.

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

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Среди симптоматических гипертензий основное место занимает нефрогенная АГ, при этом стойкое повышение артериального давления при диабетической нефропатии наблюдается в 30-64% случаев [3, 12,13]. Коррекция артериального давления у больных сахарным диабетом является такой же важной задачей, как и компенсация метаболических нарушений.

Большинство исследователей считают гиперинсулинемию, инсулинорезистентность и АГ ассоциированными состояниями

[1, 2, 4, 11, 13]. Действие гиперинсулинемии на развитие гипертензии реализуется несколькими механизмами, ведущие из которых связаны с нарушением водно-электролитного баланса (задержка натрия и воды), развитием центральной гиперсимпатикотонии и активацией тканевой ренальной РААС [8]. Первичные функциональные нарушения, обуславливающие взаимосвязь потребления поваренной соли и повышения артериального давления находятся в почках [16].

На современном этапе в клинической практике используют две группы препаратов, блокирующих РААС и локально-почеч-

ную активность ангиотензина II: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и селективные блокаторы рецепторов ангиотензина I типа (АРА). Максимальный нефропротективный эффект этих групп препаратов отмечается у больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией [7,9]. Одним из важных факторов, влияющих на эффективность терапии артериальной гипертензии является солечувствительный характер АД [9,14,15].

Цель исследования - изучить клиническую эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных с диабетической нефропатией в зависимости от реакции артериального давления на нагрузку поваренной солью.

Материалы и методы исследования. Обследовано 40 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией. Ср. возраст пациентов составил $61,2 \pm 0,9$ года, длительность сахарного диабета $7,9 \pm 1,4$ лет, длительность артериальной гипертензии $7,8 \pm 1,6$ лет. Пациенты были рандомизированы на 2 группы (по 20 человек в каждой), сопоставимые по возрасту, полу, длительности заболевания. Пациенты первой группы получали фиксированную комбинацию 2-х препаратов-периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг (Нолипрел А Форте® Servier), пациенты второй группы- комбинацию валсартана 160 мг (Валсафорс, Promomed) и индапамида 1,5 мг (StadaCIS).

Всем больным дважды (до и через 2 месяца терапии) выполняли суточное мониторирование АД на аппарате АВРМ - 04 (Венгрия) по общепринятой методике [4]. Лабораторные исследования включали определение липидного спектра крови (общий холестерин, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды, коэффициент атерогенности), показателей углеводного (глюкоза), пуринового обменов (мочевая кислота), свертывающей системы крови (фибриноген), а также исследовался уровень креатинина в сыворотке крови и в моче. Солечувствительность АД оценивали по методике Weinberger M.N., 1986 [17]. 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 низкосолевою (50 ммоль) диету. 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 Henkin R. (1963) в модификации А.А. Некрасовой и соавт [5]. 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. За низкий ПВЧПС принимали значения менее 0,16% раствора NaCl, за средний - 0,16%, за высокий ПВЧПС - 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).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что среднее значение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) в группе нолипрела составило $0,24 \pm 0,02\%$ до лечения, при этом у почти половины - 10 (45%) больных выявлен высокий ПВЧПС, равный 0,32% и более (табл. 1). После 2 месячной 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 Na 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 лечения ($p < 0,05$). 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 (фиксированная комбинация периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг) в течение 8 недель привела к достоверному снижению среднесуточных показателей САД с $152,5 \pm 1,5$ мм рт. ст.

Таблица 1

Распределение больных в исследуемой группе до и после лечения нолипрелом и комбинацией валсартана и индапамида в зависимости от ПВЧПС

ПВЧПС	Нолипрел		Вальсартан + индапамид	
	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)
Низкий (концентрация р-ра NaCl < 0,16%)	2 (10%)	5 (25%)*	1(5%)	2 (10%)
Средний (концентрация р-ра NaCl 0,16%)	9 (45%)	10 (50%)	9 (45%)	10 (50%)
Высокий (концентрация р-ра NaCl ≥ 0,32 %)	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 с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией при лечении нолипрелом и комбинацией валсартана и индапамида

Показатели	Нолипрел		Валсартан +индапамид	
	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)
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*
САДд., мм рт. ст.	156,9±1,7	133,0±1,1**	156,9±1,7	137,0±0,9**
ДАДд., мм рт. ст.	91,65±1,6	79,45 ±0,8*	91,65±1,6	83,95 ±2,6*
САДн., мм рт. ст.	144,7±2,0	120,3± 0,9**	144,6±2,0	125,7± 1,0**
ДАДн, 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

Таблица 3

Динамика показателей СМАД при лечении нолипрелом

Показатели	Солечувствительные n=11		Солерезистентные n=9	
	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)
САДср., ммрт.ст.	157,7±1,6	129,9 ±0,9**	149,2±1,4	130,9 ± 1,0**
ДАДср., ммрт.ст.	90,9±1,9	77,2± 0,8*	85,2±1,5	76,2± 0,7*
САДд, ммрт.ст.	159,9±1,7	134,0±1,2**	151,7±1,6	135,1±1,2**
ДАДд, ммрт.ст.	92,65±1,6	79,58 ±0,8*	88,5±1,5	78,6 ±0,8*
САДн, ммрт.ст.	142,9±1,8	120,3± 0,9**	140,4±1,7	124,3± 0,9**
ДАДн, ммрт.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 ммрт.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

*p<0,01, ** p<0,001 - достоверность различий показателей в группах до и после лечения

Таблица 4

Динамика показателей СМАД у солечувствительных и солерезистентных при лечении комбинацией валсартана и индапамида

Показатели	Солечувствительные n=10		Солерезистентные n=10	
	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)
САД ср., ммрт.ст.	156,1±1,5	137,7 ±0,8*	149,1±1,4	136,9 ±0,9*
ДАД ср., ммрт.ст.	90,2±1,9	79,9± 0,7*	86,7±1,7	80,0± 0,8*
САДд, ммрт.ст.	158,2±1,7	140,0±0,9*	151,6±1,7	141,0±01,0*
ДАДд, ммрт.ст.	92,7±1,6	84,65 ±2,5*	88,4±1,8	82,45 ± 1,8*
САДн, ммрт.ст.	142,4±2,0	129,2± 1,0**	140,4±1,8	131,2± 1,0**
ДАДн, ммрт.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 ммрт.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

*p<0,01, **p<0,001 - достоверность различий показателей в группах до и после лечения

до 128,4±0,9 мм рт. ст., p<0,001 и ДАД с 88,9±1,9 мм рт. ст. до 75,4±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 месяцев привело к достоверному снижению среднесуточных значений САД с 153,2±1,5 мм рт. ст. до 133,7±0,9 мм рт. ст., p<0,001 и ДАД с 89,1±1,9 мм рт. ст. до 77,9±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 артериальной гипертензией. Снижение САД ср. при лечении нолипрелом составило для солечувствительных больных 27,8±0,7 мм рт. ст. против 18,3±0,4 мм рт. ст. для солерезистентных, p<0,01, ДАД ср. уменьшилось на 13,7±1,5 мм рт. ст. против 9,0±1,08 мм рт. ст., p<0,01 соответственно (табл.3). Достоверно увеличилось количество больных с нормальным циркадным профилем артериального давления у солечувствительных пациентов.

В группе больных, получавших валсартан и индапамид снижение САД ср. составило для солечувствительных больных 18,4±0,7 мм рт. ст. против 12,2±0,5 мм рт. ст. для солерезистентных, p<0,01, ДАД ср. уменьшилось на 10,3 ±1,2 мм рт. ст. против 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 холестерина 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 валсартан+индапамид оказалась метаболически нейтральной.

В представленной работе проведена оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у больных с диабетической нефропатией на основе изучения гемодинамических и метаболических параметров. В нашей работе и в ряде других исследований было показано, что избыточное потребление соли может быть обусловлено снижением вкусовой чувствительности рецепторов языка к хлориду натрия, что вызывает произвольное увеличение его потребления [7, 8]. 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 артериальной гипертензией. Все солечувствительные пациенты в каждой групп лечения имели более высокие исходные значения показателей СМАД - САД ср. у солечувствительных пациентов составило 157,5 ± 1,0 мм рт.ст. против 150,5 ± 0,8 мм рт.ст. у солерезистентных пациентов, p<0,01. Терапия артериальной гипертензии нолипрелом А и комбинацией валсартан + индапамид была наиболее эффективна в группе больных с солечувствительной артериальной гипертензией. При лечении нолипрелом суточный профиль АД изменился в положительную сторону. Произошло увеличение числа «дипперов» за счет снижения

числа «нон-дипперов». Количество «дипперов» в подгруппе лечения нолипрелом А до лечения составило 3 человека (15%), после лечения -15 человек (75%). При лечении больных комбинацией препаратов валсартан+индапамид отмечена тенденция к улучшению суточного профиля АД - количество «дипперов» до лечения в данной подгруппе составило 5 человек (25%), после лечения - 8 человек (40%).

Выводы. 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 артериальной гипертензии в каждой группе лечения. Определение солечувствительности АД позволяет прогнозировать эффективность антигипертензивной терапии.

Список литературы

1. Дедов И.И. Сахарный диабет и антагонисты АТ1 рецепторов: в поисках «золотого ключика» / И.И.Дедов, А.А.Александров // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 13, №11. – С.726-731.
2. Использование метода «деревья решений» для прогнозирования варианта течения диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом/ А.Г. Черноусенко [и др.]// Вестник Воронежского государственного технического университета. - 2006.- Т. 2.- № 7.- С. 61-64.
3. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек./ Н.А. Мухин [и др.] // Тер архив. – 2008. –№ 6. – С. 39–46.
4. Котовская Ю.В. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение?/ Ю.В.Котовская, Ж.Д. Кобалава// Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, №1.–С. 2-9.
5. Патфизиологическая роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение ее при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками / А.А.Некрасова [и др.] // Бюллетень ВКМЦ АМН СССР. – 1984. – № 1. – С. 68-72.
6. Рапопорт С.И., Романова М.М., Бабкин А.П. Суточный ритм приема пищи и вкусовая чувствительность у больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением.// Клиническая медицина. – 2013. - Т.91, № 9. - С. 40 - 45.
7. Романова М.М., Бабкин А.П. Анализ эффективности комплексной терапии больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением./ М.М. Романова [и др.]// Лечащий врач. -2013, № 7. - С.108-111.
8. Романова М.М., Бабкин А.П. Возможности оптимизации исследования вкусовой чувствительности в практическом здравоохранении клинической практике/ М.М Романова [и др.]// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2012, № 47. - С.29 - 32.
9. Соколова М.А. Параметры солечувствительности, variability сердечного ритма и суточного профиля АД при артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, эффекты индапамида-ретард : автореф. дис.... канд. мед.наук / М.А. Соколова.- Российский университет дружбы народов. – М., 2001. - 18 с.
10. Сравнительная эффективность антигипертензивной терапии у больных с различной солечувствительностью артериального давления./ А.П. Бабкин [и др.] //Кардиология.- 2010.- Т. 50. -№ 10.- С. 35-38.
11. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии./ И.Е. Чазова // Руководство по артериальной гипертензии./ под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. – М: Медиа-Медика. - 2005. – С. 655–676.
12. Чихладзе Н.М. Симптоматические артериальные гипертензии: диагностика и лечение. Ч. 2. Артериальная гипертензия при хроническом заболевании почек/Н. М. Чихладзе, И. Е. Чазова.// Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов.- 2006.-Т. 1.- № 2.-С.24-28
13. Шулутко Б.И. Нефропатии как сосудистая патология./ Б.И. Шулутко // Нефрология. –2008. – Т.4, №7. – С. 21-28
14. Clinical effectiveness of combined antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy and different salt sensitivity of blood pressure./ А. P. Babkin [et al.] //European Heart Journal .- 2014 .- Vol. 35.(Abstract Supplement). - P.570
15. Рапопорт С.И., Романова М.М., Бабкин А.П. Суточный ритм приема пищи и вкусовая чувствительность у больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением.// Клиническая медицина. – 2013. - Т.91, № 9. - С. 40 - 45.
16. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy/ B. Brenner [et al.]. // N. Engl. J. Med. –2008. –Vol. 345 , N 12. – P. 861 -869.
17. Guyton A.C. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension / A.C.Guyton// Hypertension. – 2001. – Vol. 18. – P. 49-53.
18. Weinberger M.H. Salt-sensitive of blood pressure in humans / M.H.Weinberger // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 481- 490.