

СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Проф. А. П. БАБКИН, канд. мед. наук В. В. ГЛАДКИХ, Т. Л. КУРБАТОВА

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко,
Российская Федерация*

Представлены результаты монотерапии антигипертензивными препаратами различных групп в зависимости от солечувствительности артериальной гипертензии. Показано, что для солерезистентных больных предпочтительно назначение ИАПФ, в частности лизиноприла, для солечувствительных — более эффективны антагонисты кальция. Применение β -адреноблокаторов и тиазидоподобного диуретика индапамида ретард одинаково эффективно при различной солечувствительности артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, солечувствительность, антигипертензивная терапия.

Артериальная гипертония (АГ) является значимой медико-социальной проблемой. Ее атрибутивный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений, таких, например, как мозговой инсульт, составляет до 40% [1], в то же время повышенное артериальное давление (АД) является корригируемым фактором риска, поэтому достижение его целевого уровня имеет определяющее значение.

Избыточное потребление пищевого натрия рассматривается как важный фактор риска АГ. Результаты многоцентровых исследований [2, 3] показали, что ограничение потребления поваренной соли до 6 г в сут сопровождается снижением систолического АД на 6–10 мм рт. ст. и уменьшает сердечно-сосудистую смертность на 16%, риск возникновения инсульта — на 23%. В ряде исследований установлена зависимость уровней АД от чувствительности вкусовых рецепторов к поваренной соли [4, 5]. Известно, что среди всех больных АГ 30–56% чувствительны к изменениям потребления хлорида натрия [6, 7], отвечая повышением АД на избыточное его потребление.

В литературе есть данные о приоритете некоторых групп антигипертензивных препаратов в зависимости от солечувствительности АД. Известно, что солерезистентные больные АГ имеют высокий уровень ренина [8, 9] в плазме крови и соответственно ангиотензина-II, что объясняет высокую активность ИАПФ [10, 11]. Для солечувствительных форм АГ характерна низкая активность ренина и высокий объем циркулирующей крови, что стимулирует выработку мозгового натрийуретического пептида [12], однако его дигиталисоподобное действие приводит к накоплению внутриклеточного кальция и повышению сосудистого тонуса. Накоплению внутриклеточного кальция способствует и повышенная выработка гипертензивного парациотовидного фактора [9, 13].

Этим можно объяснить хорошую эффективность антагонистов кальция в лечении солечувствительных форм АГ [10, 11, 14]. Зависимый характер солечувствительной АГ объясняет высокую эффективность диуретиков [6].

Целью работы явилось изучение клинической эффективности монотерапии фелодипином, лизиноприлом, карведилолом и индапамидом ретард в зависимости от солечувствительности АД у больных АГ.

В исследование включено 110 больных АГ, средний возраст которых составил $59,8 \pm 0,8$ лет, длительность АГ — $7,4 \pm 0,6$ лет.

Критериями отбора явились: 1) подписанное информированное согласие, 2) возраст от 40 до 70 лет, 3) уровень офисного САД в диапазоне от 140 до 179 мм рт. ст. и/или ДАД от 90 до 109 мм рт. ст. Исключались пациенты со вторичной АГ, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, требующим лечения инсулином. Больные, включенные в исследование, не получали антигипертензивную терапию или прекратили ее за неделю до начала исследования. Обследование проводилось до назначения лечения и через 12 нед антигипертензивной терапии.

Больные были рандомизированы на четыре группы: 1-я группа (46 человек) получала лизиноприл (Лизинотон®, Актавис, Исландия) в суточной дозе 10–20 мг, 2-я группа — 22 больных — карведилол (Акридиллол, Акрихин, Россия) в суточной дозе 25–50 мг, 3-я группа — 24 пациента — фелодипин (Фелодип, IVAX, Чешская Республика) в суточной дозе 5–10 мг, и 4-я — 18 человек — индапамид ретард 1,5 мг (Равел СР, КРКА, Словения). Титрование дозы проводили на второй неделе антигипертензивной терапии. Общее клиническое обследование включало данные офисного

измерения АД и ЧСС, биохимический анализ крови с определением общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты по стандартным методикам на спектрофотометре PD-303.

О потреблении пациентом поваренной соли судили по суточной экскреции электролитов с мочой (Na и Cl), исследуемой методом ионселективной потенциометрии, и по порогу вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), который определяли по модифицированной методике R. Henkin [15]. За низкий ПВЧПС принимали значения концентрации NaCl менее 0,16%, за средний — 0,16%, за высокий — более 0,16%.

Солечувствительность АД оценивали по методике Weinberger M. N., 1996 [7]. Пациентам предлагалось в течение 5 дн придерживаться высокосолевой диеты с потреблением 15 г поваренной соли в день (250 ммоль натрия) с последующим ограничением потребления соли до 2 г в день (до 50 ммоль натрия) в течение 5 дн (низосолевая диета). Соблюдение диеты оценивали по суточной экскреции натрия и хлора с мочой в последний день нахождения на диете. Солечувствительными считались пациенты с уменьшением САД при офисном измерении на 10 мм рт. ст. и более при переходе с диеты с повышенным содержанием соли на низосолевую. Офисное измерение АД проводили утром в последний день соблюдения диеты.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили на аппаратах АВРМ-04 фирмы Meditec (Венгрия). Анализировались следующие данные: средние суточные величины систолического (САДср), диастолического (ДАДср) АД; величины САД и ДАД в дневное и ночное время (САДд, ДАДд и САДн, ДАДн); индекс времени (ИВ) САД и ДАД — процент измерений АД, превышающих 135/85 мм рт. ст. в период бодрствования и 120/70 мм рт. ст. в период сна; вариабельность АД; суточный индекс (СИ) — степень ночного снижения АД. Выделяли 4 типа суточных кривых: «найт-пикеры» — СИ менее 0%, «нон-дипперы» — СИ 0–10%, «дипперы» — СИ 10–20% и «овердипперы» — СИ более 20%.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 6,0.

По исходным данным СМАД пациенты с АГ имели неблагоприятный суточный профиль АД: «нон-дипперы» составили 38%, «найт-пикеры» — 14%. Двухфазный суточный ритм АД выявлен у 45% пациентов. Известно, что недостаточное снижение АД во время сна ассоциировано с поражением органов мишеней и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [16].

У больных АГ была изучена вкусовая чувствительность к поваренной соли и суточная экскреция электролитов с мочой. В настоящем исследовании 76 (69%) больных имели высокий ПВЧПС ($\geq 0,32\%$ NaCl), среднесуточная экскреция натрия

с мочой составила $209,5 \pm 13,4$ ммоль. Учитывая, что большая часть пищевого натрия (до 90%) выводится с мочой, путем пересчетов получено, что обследуемые больные потребляли 12–13 г поваренной соли в сут.

При оценке солечувствительности АГ 57 (52%) больных имели солезависимый характер АД. У солечувствительных пациентов отмечен более высокий ПВЧПС — $0,36 \pm 0,03\%$, чем у солерезистентных — $0,29 \pm 0,02\%$, $p < 0,05$. При анализе показателей СМАД солечувствительные больные продемонстрировали более неблагоприятный циркадный профиль АД: отсутствие ночного снижения АД отмечено у 51% больных по сравнению с 37% в группе солерезистентных, $p < 0,05$.

Анализ результатов терапии показал различную антигипертензивную активность препаратов у солечувствительных и солерезистентных больных. Так, терапия фелодипином была более эффективна в группе солечувствительных больных (рис. 1): САДср уменьшилось на $16,2 \pm 1,9$ мм рт. ст. (11%) против $9,6 \pm 1,9$ мм рт. ст. (7%) в группе солерезистентных, $p < 0,05$; снижение ДАДср составило $8,8 \pm 2,9$ мм рт. ст. (10,5%) и $5,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. (6,9%) соответственно, $p > 0,05$. Во всей подгруппе целевых значений офисного АД достигли 19 (79%) больных.

При лечении лизиноприлом целевых значений АД достигли 38 (82%) больных. Лизиноприл показал большую антигипертензивную активность у солерезистентных пациентов. Снижение САДср составило $14 \pm 1,7$ мм рт. ст. (10,1%) для солерезистентных и $10,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. (7,3%) для солечувствительных, $p < 0,05$, ДАДср уменьшилось на $8,2 \pm 2$ мм рт. ст. (9,5%) против $3,2 \pm 1,08$ мм рт. ст. (3,9%), $p < 0,05$ соответственно (рис. 1).

В группе больных, получавших карведилол, целевой уровень АД был достигнут у 18 (82%) больных. Среднесуточные САД уменьшились на $13,9 \pm 2,1$ мм рт. ст. (10,2%), $p < 0,001$, ДАД — на $7,9 \pm 1,3$ мм рт. ст. (10,37%), $p < 0,01$, независимо от солечувствительности АД (рис. 2).

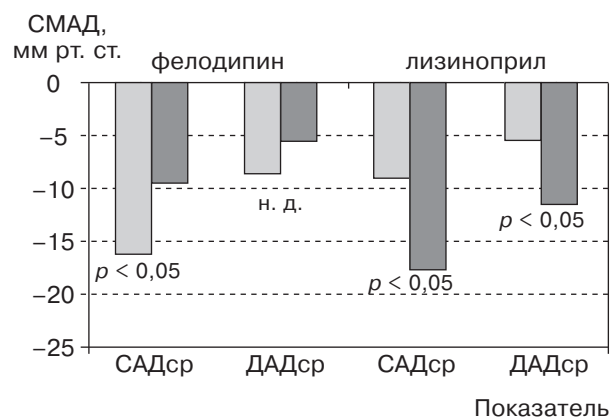


Рис. 1. Динамика показателей СМАД у больных АГ с различной солечувствительностью:

□ солечувствительные ■ солерезистентные

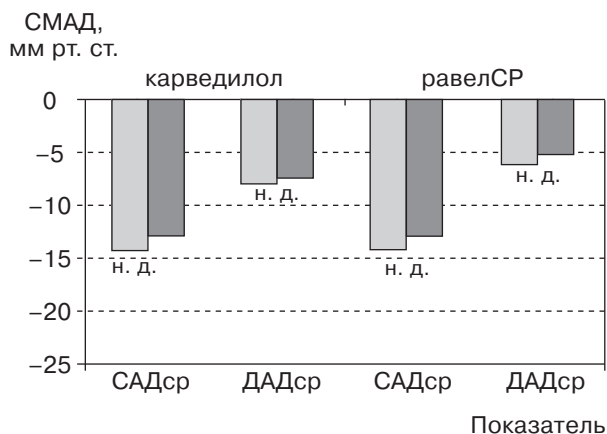


Рис. 2. Динамика показателей САД у больных АГ с различной солевчувствительностью:

■ солевчувствительные ■ солеорезистентные

Анализ результатов терапии индапамидом ретард не выявил достоверных различий в группах больных с разной солевчувствительностью АГ (рис. 2). Снижение САДср составило $14,2 \pm 4,3$ мм рт. ст. (10,1%) для солевчувствительных и $13,0 \pm 2,3$ мм рт. ст. (7,3%) для солеорезистентных, $p > 0,05$, ДАДср уменьшилось на $6,2 \pm 3,0$ мм рт. ст. (8,4%) против $5,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. (4,8%), $p > 0,05$, соответственно.

При изучении влияния антигипертензивной терапии на метаболические показатели

значимые позитивные результаты получены в группе лизиноприла: содержание ОХ снизилось на $0,56 \pm 0,09$ ммоль/л, $p < 0,05$, холестерина ЛПНП на $0,78 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,05$, ТГ на $0,5 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$. По другим препаратам отмечена их метаболическая нейтральность.

Использованный в настоящем исследовании индапамид ретард не показал избирательной активности у пациентов с различной солевчувствительностью АГ, что, возможно, связано с вазодилатирующими свойствами препарата за счет изменения трансмембранного тока ионов кальция и отсутствием выраженного натрийуретического эффекта в использованной дозе.

Анализ результатов, полученных в настоящей работе, позволяет дифференцировать выбор антигипертензивной терапии у больных с различной реакцией АД на нагрузку пищевым натрием.

У солеорезистентных больных предпочтительно назначение ИАПФ, в частности — лизиноприла, у солевчувствительных — антагонистов кальция.

Применение β -адреноблокаторов и тиазидоподобного диуретика индапамида ретард одинаково эффективно при различной солевчувствительности АГ.

Метаболическая нейтральность изученных препаратов позволяет применять их у пациентов с нарушениями углеводного и липидного обменов, в том числе у больных с сахарным диабетом.

Литература

1. Прохорович Е. А., Алексанян Л. А. Снижение частоты цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии: возможности амлодипина // РМЖ.— 2005.— Т. 113, № 19.— С. 1298–1302.
2. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group // Br. Med. J.— 2003.— Vol. 297.— P. 319–328.
3. Frank M., Sacks M. D., Laura P. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet // N. Engl. J. Med.— 2001.— Vol. 344.— P. 3–10.
4. Популяционно-генетическое исследование порога вкусовой чувствительности к поваренной соли / В. П. Терентьев, М. М. Батюшкин, С. В. Шлык, Н. В. Михайлов // Рос. кардиол. журн.— 1999.— Т. 6.— С. 30–32.
5. Волков В. С., Поселогина О. Б. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных, потребляющих повышенное количество поваренной соли // Кардиология.— 2004.— Т. 1.— С. 27–30.
6. Бойцов С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии // Consilium medicum.— 2004.— Т. 6, № 5.— С. 315–319.
7. Weinberger M. H. Salt-sensitive of blood pressure in humans // Hypertension.— 1996.— Vol. 27.— С. 481–490.
8. Resnick L. M. Intracellular ionic consequences of dietary salt loading in essential hypertension // J. Clin. Invest.— 1994.— Vol. 94.— P. 1269–1276.
9. Resnick L. M. Calcitropic hormones in salt-sensitive essential hypertension: 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hypertensive factor // J. Hypertens.— 1994.— Vol. 12 (suppl. 1).— P. 1–9.
10. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs // Lancet.— 2000.— Vol. 356.— P. 1955–1964.
11. Matthew R., Chrysant S. Weir Influence of race and dietary salt on the antihypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel antagonist in salt-sensitive hypertensives // Hypertension.— 1998.— Vol. 31.— P. 1088–1096.
12. Campese V. M., Karulan F. Salt sensitivity in hypertension: implication for the kidney // J. Am. Soc. Nephrol.— 1991.— Vol. 2.— P. 53–61.
13. Демешко О. Н., Чурина С. К. Чувствительность к поваренной соли и некоторые показатели кальциевого и натриевого обмена у больных эссенциальной гипертензией // Артериальная гипертензия.— 2003.— Т. 9 (2).— С. 22–25.
14. Weir M. R. Salt and blood pressure responses of calcium antagonism in hypertensive patients // Hypertension.— 1997.— Vol. 30 (3, Pt. 1).— P. 422–427.
15. Некрасова А. А., Суворов Ю. И. Патолофизиологическая

роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение ее при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками // Бюллетень ВКМЦ АМН СССР.— 1984.— № 1.— С. 68–72.

16. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Хирманов В. Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Под ред. В. С. Моисеева, Р. С. Карпова.— М.: Реафарм, 2004.— 384 с.

СОЛЕЧУТЛИВІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЯК ПРЕДИКТОР ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

А. П. БАБКИН, В. В. ГЛАДКИХ, Т. Л. КУРБАТОВА

Представлено результати монотерапії антигіпертензивними препаратами різних груп залежно від солечутливості артеріальної гіпертензії. Показано, що для солерезистентних хворих переважним є призначення ІАПФ, зокрема лізиноприла, для солечутливих — більш ефективні антагоністи кальцію. Застосування β-адреноблокаторів і тiazидоподібного діуретика індапаміда ретард є однаково ефективним при різній солечутливості артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, солечутливість, антигіпертензивна терапія.

SALT SENSITIVITY OF ARTERIAL HYPERTENSION AS A PREDICTOR OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY EFFICACY

A. P. BABKIN, V. V. GLADKIKH, T. L. KURBATOVA

The results of monotherapy with antihypertensive drugs of different groups depending on salt sensitivity of arterial hypertension are presented. It is shown, that for salt resistant patients ACE inhibitors, in particular Lisinopril, are more preferable; for salt sensitive one more effective are calcium antagonists. The use of β-adrenoblockers and a thiaside-like diuretic Indapamid retard are equally effective at different salt sensitivity of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, salt sensitivity, antihypertensive therapy.

Поступила 10.03.2010