

НАТРИЙУРЕЗ И ПРОБА С ДИУВЕРОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.Л. Закирова

ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздравсоцразвития России, Москва
E-mail: nanusic2009@rambler.ru

NATRIURESIS AND TEST WITH DIUVER IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.L. Zakirova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Цель исследования: оценить натрийуретический и гипотензивный эффекты диурера у пациентов, страдающих артериальной гипертонией (АГ) с задержкой натрия и без таковой. Обследовано 50 больных АГ 2 и 3-й степени без признаков застойной сердечной и хронической почечной недостаточности. Для выявления натрийзадерживающих пациентов с АГ определялась суточная экскреция натрия с мочой, проводилась проба с солевой нагрузкой. Для изучения эффективности мочегонных препаратов у больных АГ проведена проба с диурером (ПД). Всех обследованных пациентов разделили на натрийзадерживающих и натрийнезадерживающих. Установлено, что среди больных, задерживающих натрий, преобладали лица, досаливающие готовую пищу всегда. В этой группе пациентов на фоне пробы с ПД наблюдался статистически значимо меньший прирост диуреза и натрийуреза от исходных значений, чем у натрийнезадерживающих. При приеме диурера значимое снижение АД зарегистрировано у больных, не задерживающих натрий. По нашим данным, на фоне пробы с диурером только у натрийнезадерживающих больных регистрировалось статистически значимое снижение как систолического, так и диастолического АД. Среди больных, задерживающих натрий, преобладали лица, досаливающие готовую пищу всегда.
Ключевые слова: артериальная гипертония, натрийурез, натрийзадерживающие пациенты, проба с диурером.

The aim of the study: to evaluate the natriuretic and hypotensive effects of diuver in sodium-retaining and sodium-non-retaining patients with arterial hypertension (AH). Fifty patients with hypertension of 2nd and 3rd degree without signs of congestive heart failure and chronic renal failure were examined. General clinical examination was performed to rule out the abnormal kidney function. To identify sodium-retaining patients with hypertension, the daily excretion of sodium in the urine was determined and the test with the salt load was carried out. Test with the diuver was performed to study the effectiveness of the diuretics in patients with AH. According to the examination results, all patients were divided into the groups of sodium-retaining and sodium-non-retaining patients. Data showed that individuals who always added salt to cooked food dominated among the sodium-retaining patients. In this group of patients, we observed statically smaller increase of diuresis and natriuresis upon administration of test with loop diuretic compared to the group of sodium-non-retaining patients. Significant decrease in arterial blood pressure (ABP) was registered among the sodium-non-retaining patients when they received diuver. According to our data, only sodium-non-retaining patients had statistically significant decrease in both systolic and diastolic ABP during the diuretic test. Among sodium-retaining patients dominated those who always added salt to already cooked food.

Key words: arterial hypertension, natriuresis, sodium-retaining patients, test with diuver.

Введение

Конец XX века ознаменовался не только интенсивным развитием фундаментальных представлений об артериальной гипертензии (АГ), но и критическим пересмотром ряда положений о причинах, механизмах развития этого заболевания. Одним из основных звеньев в патогенезе АГ является дефект экскреции натрия почками [4]. Баланс натрия в организме регулируют почки. У пациентов с АГ существует длительный период латентно протекающей почечной дисфункции. Ряд исследователей полагают, что первым обнаруживаемым изменением функции почек при АГ является нарушение натрийуреза. В литературе встречаются данные, что выявить скрытые нарушения натрийуретической функции почек возможно за счет солевой нагрузки [1].

Говорить о натрийурезе и не сказать о диуретиках невозможно. Диуретики занимают важное место в лечении АГ. Их широкое применение началось более 50 лет назад. По определению, диуретики являются классом препаратов, увеличивающих количество выделяемой мочи, но в клинической практике более важное их свойство – вызывать отрицательный баланс натрия в организме [2]. Существуют многочисленные публикации об эффективности использования в схемах лечения АГ тиазидных и близких к ним диуретиков – гидрохлортиазида [5, 10] и индапамида [8]. Тем не менее, в XXI веке интерес к применению петлевых диуретиков (ПД) в лечении больных АГ возрождается. На сегодняшний день внимание исследователей привлекает петлевой диуретик пролонгированного действия – торасемид, который появился на российском фармацевтическом “рынке” в 2006 г. под названием “Диувер”. В доступной нам литературе встречаются единичные работы по изучению натрийуреза на фоне приема диувера у больных АГ [12]. Ряд авторов утверждают, что объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия возрастают линейно в зависимости от дозы диувера [14]. Однако в литературе нам не встретились работы по изучению действия диувера у натрийзадерживающих и натрийнезадерживающих пациентов, страдающих АГ, что и послужило стимулом к проведению данного исследования.

Цель исследования: оценить натрийуретический и гипотензивный эффекты диувера у больных артериальной гипертензией, задерживающих и не задерживающих натрий.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Центральной клинической больницы № 1 ОАО “РЖД”, Москва. Обследовано 50 пациентов с АГ 2 и 3-й степени с отсутствием нарушения функций почек (азотвыделительной, фильтрационной, реабсорбционной и концентрационной). Средняя длительность гипертензии – $11,6 \pm 5,9$ лет. В исследование вошли 40 женщин в возрасте от 37 до 70 лет (средний возраст $56,0 \pm 7,1$) и 10 мужчин – от 30 до 59 лет (средний возраст – $47,5 \pm 8,8$), госпитализированных для подбора антигипертензивной терапии. У 52% больных зарегистрирована 2-я степень АГ, у 48% – 3-я степень.

В исследовании использовался метод опроса, позво-

ляющий косвенно судить о количестве потребляемой поваренной соли (ПС) с пищей [3]. Каждый пациент отвечал на следующие вопросы: 1. После пробы он не досаливает ли готовую пищу? 2. Досаливает или досаливает всегда? Всем обследованным проводилось биохимическое исследование крови для оценки функционального состояния почек и уточнения электролитного, пуринового, липидного, углеводного обменов, а также оценивалась концентрационная и выделительная функции почек пробами по Зимницкому и Нечипоренко. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по клиренсу эндогенного креатинина (метод Реберга), по Кокрофту–Гольту.

Для выявления натрийзадерживающих пациентов с АГ определялась суточная экскреция натрия с мочой, проводилась проба с солевой нагрузкой. Для этого в день поступления в стационар больным предлагалось в течение суток собирать всю выделенную мочу, в которой определялась исходная концентрация ионов натрия с помощью ионоселективного анализатора ABL800 Flex фирмы Radiometer Copenhagen. Тест с поваренной солью заключался в однократном приеме утром натощак ПС (из расчета 0,12 г на 1 кг веса), разведенной в 150 мл дистиллированной воды. После солевой нагрузки за первые сутки определялась суточная экскреция натрия в моче с помощью того же анализатора.

Для изучения эффективности мочегонных препаратов нами проведена проба с диувером, позволяющая оценить натрийурез и гидрурез у обследованных пациентов. Проба с диувером заключалась в однократном приеме препарата в дозе 10 мг утром. В последующем в первые сутки определялась суточная экскреция натрия в моче ионоселективным анализатором ABL800 Flex фирмы Radiometer Copenhagen. Исходно и через 2 ч после приема лекарственного средства измерялось артериальное давление (АД) аускультативным методом Н.С. Короткова с помощью механического мембранного тонометра BP AG1-20 Microlife Corporation [6]. Для оценки водного баланса измерялось количество выпитой и выделенной жидкости исходно, после пробы с хлоридом натрия, на фоне приема диувера.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Excel 2000 фирмы Microsoft, STATISTICA 7.0. Сравнение групп по количественному признаку осуществлялось с помощью параметрического метода (t-критерия Стьюдента) и непараметрических критериев Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова. Количественные данные в работе представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего. Из методов многомерного статистического анализа использовали корреляционный анализ. При сравнении 2 однородных величин различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно в исследование включили больных АГ с отсутствием нарушения функции почек (азотвыделительной, фильтрационной, реабсорбционной и концентрационной). По результатам пробы с ПС, из 50 обследован-

ных пациентов у 10 человек (20%) исходная суточная экскреция натрия с мочой составляла менее 100 ммоль/сут, и лиц с задержкой натрия не было. При этом 12 больных (24%) – с суточным выведением натрия более 200 ммоль/сут – относились к натрийзадерживающим. В то же время среди пациентов с суточной экскрецией натрия от 100 до 200 ммоль/сут выявлено 18 (36%) человек натрийзадерживающих и 10 (20%) – натрийнезадерживающих. При оценке результата натрийуреза на 1-е сут солевой нагрузки учитывалось суммарное количество хлорида натрия, включая его исходную суточную экскрецию, солевую нагрузку в г/сут, а также внепочечные потери.

Принимая во внимание полученные результаты исходной суточной экскреции натрия с мочой и пробы с солевой нагрузкой, всех обследованных лиц разделили на 2 группы пациентов: I группа – натрийзадерживающих – группа “натрий+” – 30 чел. (60%), и II группа – пациентов натрийнезадерживающих – группа “натрий-” – 20 чел. (40%). Группы оказались сопоставимы по полу – I гр. – 5 мужчин и 25 женщин (т.е. 16,7% и 83,3% соответственно), II гр. – 5 и 15 (25% и 75%) соответственно ($p_{1-2} > 0,05$) и возрасту ($55,8 \pm 7,0$ лет и $52,7 \pm 9,1$ лет соответственно, $p_{1-2} > 0,05$).

Данные опроса по соблюдению солевого “режима” выявили, что среди пациентов, задерживающих натрий, преобладали лица, досаливающие готовую пищу всегда – 17 (56,7%) человек, досаливали по требованию – 13 (43,3%). Среди них не встречались больные, не досаливающие пищу. Лица “натрий-” распределились следующим образом: 4 (20%), $p_{1-2} < 0,01$, 10 (50%), $p_{1-2} > 0,05$ и 6 (30%), $p_{1-2} < 0,003$ соответственно. Динамика изменения натрийуреза и диуреза на фоне пробы с диуретом у пациентов I и II групп представлена в таблице 1.

У всех обследованных больных на фоне однократного приема диурета наблюдалось статистически значимое увеличение диуреза и натрийуреза. Однако у натрийнезадерживающих пациентов гидрурез в ответ на пробу с диуретом был в 2,5 раза больше, чем у натрийзадерживающих и составил +1,3 л и +0,55 л соответственно. Натрийурез оказался в 3 раза больше у больных “натрий-”, чем в группе “натрий+” и составил +121,3 ммоль/сутки и +38,4 ммоль/сутки соответственно. У больных “натрий+” наблюдался статистически значимо ($p < 0,001$) меньший прирост диуреза и натрийуреза в сравнении с исходными значениями, чем в группе “натрий-” (рис. 1).

Среди лиц, задерживающих натрий, у 7 (23,3%) человек прирост натрийуреза на фоне приема диурета отсутствовал, а исходная суточная экскреция натрия с мочой была более 200 ммоль/сут и составила $245,4 \pm 46,0$ ммоль/сут. Корреляционный анализ показателей в обеих группах показал положительные связи между диурезом и натрийурезом в ответ на пробу с диуретом и составил $r = 0,8$ и $r = 0,7$ соответственно, $p < 0,001$.

В таблице 2 отражена реакция АД на пробу с мочегонным препаратом у больных АГ, натрийзадерживающих и натрийнезадерживающих. При проведении пробы с диуретом отмечалось статистически значимое снижение систолического АД (САД) как у “натрий+”, так и у “натрий-” пациентов. Статистически значимое снижение

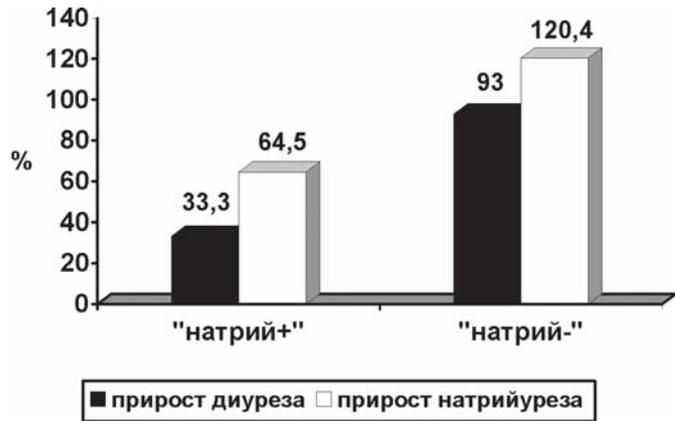


Рис. 1. Прирост гидруреза и натрийуреза от исходных показателей на фоне пробы с “диуретом”

Таблица 1

Динамика натрийуреза и диуреза при пробе с диуретом у больных АГ натрийзадерживающих и натрийнезадерживающих

Показатели	“натрий+” n=30	“натрий-” n=20
Суточная экскреция натрия исходно, ммоль/сут	193,5±61,0	123,3±47,0
Суточная экскреция натрия при пробе, ммоль/сут	231,4±69,0**	265,2±72,0**
Количество введенной жидкости исходно, л	1,77±0,4	1,5±0,36
Суточный диурез исходно, л	1,65±0,4	1,4±0,3
Количество введенной жидкости при пробе, л	1,93±0,4	1,7±0,4
Суточный диурез при пробе, л	2,2±0,5**	2,7±0,9**

Примечание: ** – уровень статистической значимости различий $p < 0,03$ по сравнению с исходными показателями.

Таблица 2

Динамика АД в пробе с диуретом

Показатели	“натрий+” n=30	“натрий-” n=20
САД исходное, мм рт. ст.	140,0±13,5	130,6±12,6
ДАД исходное, мм рт. ст.	85,5±12,2	79,2±9,0
САД после приема “диурета”, мм рт. ст.	133,3±10,7**	122,8±9,5**
ДАД после приема “диурета”, мм рт. ст.	80,4±9,8	73,6±8,6**

Примечание: ** – уровень статистической значимости различий $p < 0,05$ в сравнении с исходными показателями.

диастолического АД (ДАД) выявлено только у натрийнезадерживающих больных.

Обсуждение

По результатам проведенной пробы с диуретом прирост натрийуреза и диуреза составил 64,5 и 33,3% соответственно, т.е. оказался в 2,0 и 2,5 раза меньше у лиц, задерживающих натрий, чем у натрийнезадерживающих пациентов. По нашему мнению, это может быть связано с тем, что у натрийзадерживающих больных, возможно, имеются скрытые канальцевые изменения. Из данных литературы известно, что в этом процессе могут иметь зна-

чения нарушение ионного транспорта через клеточные мембраны канальцевого эпителия [9], врожденная или приобретенная недостаточность активных факторов переноса электролитов через мембрану, подавление ионного транспорта избытком биологически активных веществ и гормонов [7]. У обследованных нами больных при пробе с диувером также была установлена положительная корреляция между диурезом и натрийурезом. Последнее согласуется с данными В.И. Харченко и соавт. (1983), которые изучали взаимосвязи между гипотензивным и салуретическим действием внутривенно вводимого лазикса и исходным содержанием воды, натрия и калия в организме больных ГБ [11].

По нашим данным, у больных, задерживающих натрий, в 23,3% случаев натрийурез на фоне пробы с диувером отсутствовал. Следует отметить, что именно у этих лиц исходная суточная экскреция натрия с мочой превышала 200 ммоль/сут, что косвенно могло свидетельствовать об избыточном потреблении ПС в рационе [3]. Полученные результаты согласуются с мнением ряда авторов, которые считают, что успех терапии диуретиками зависит от величины ежедневного потребления хлорида натрия – чем ниже последний, тем выше эффект диуретиков [11]. Таким образом, у натрийзадерживающих пациентов наблюдалось избыточное потребление ПС; натрийуретический и диуретический эффекты диувера оказались менее выражены, чем у натрийнезадерживающих.

Существует мнение, что диета с ограничением употребления хлорида натрия потенцирует гипотензивное действие диуретиков. Еще в 1973 г. J. Parijs et al. предложили способ применения диуретиков у больных АГ на фоне умеренного ограничения натрия в диете [13]. Позже C.V.S. Ram et al. (1981) подтвердили эффективность такого подхода [15]. По данным В.И. Харченко и соавт. (1983), гипотензивный эффект ПД статистически значимо выше у больных с высоким диуретическим и натрийуретическим ответом [11].

Результаты нашего исследования согласуются с вышеописанными. В проведенной нами работе на фоне пробы с диувером только у натрийнезадерживающих пациентов регистрировалось значимое снижение как систолического, так и диастолического АД, что свидетельствовало о важной роли в его гипотензивном действии уменьшения содержания натрия и воды в организме. По результатам опроса, именно среди этих пациентов преобладали лица, ограничивающие потребление ПС.

Заключение

Таким образом, на фоне однократного приема диувера в дозе 10 мг более выраженный натрийуретический, диуретический и гипотензивный эффекты наблюдаются у больных АГ, не задерживающих натрий, в сравнении с натрийзадерживающими пациентами.

Литература

1. Барабанова В.В., Титков Ю.С., Петрова Н.Б. Состояние венозной системы и малого круга кровообращения на ранних стадиях развития артериальной гипертензии (клинико-экспериментальные сопоставления) // Кардиология. –

1991. – № 12. – С. 42–44.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия : руководство для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 1997. – 463 с.
3. Волков В.С., Поселюгина О.Б., Свистунов О.П. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных, потребляющих повышенное количество поваренной соли // Артериальная гипертензия. – 2004. – № 1. – С. 27–30.
4. Есаян А.М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией? Насколько это актуально в наши дни? // Нефрология. – 2008. – Т. 12. № 2. – С. 16–22.
5. Кириченко А.А. Тиазидные диуретики: артериальная гипертензия, остеопороз, мочекаменная болезнь // Фарматека. – 2005. – № 11. – С. 58–62.
6. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Пропедевтика внутренних болезней. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 238–243.
7. Наточин Ю.Н. Ионорегулирующая функция почки. – Л.: Наука, 1976. – 219 с.
8. Остроумова О.Д., Дудаев В.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: фокус на индапамид пролонгированного действия // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 10. – С. 37–40.
9. Постнов Ю.В. Патогенетическое значение нарушения функции клеточных мембран при гипертонической болезни // Кардиология. – 1981. – № 7. – С. 5–12.
10. Фомин В.В. Диуретики как антигипертензивный препарат: действительно ли необходимы поиски лучшего в классе? // Фарматека. – 2010. – № 10. – С. 12–16.
11. Харченко В.И. и др. "Гибкое комбинирование" диуретиков с умеренным ограничением натрия в диете – альтернатива ежедневному приему диуретиков при лечении гипертонической болезни // Российский кардиологический журнал. – 2006. – Т. 61, № 5. – С. 6–22.
12. Knauf H. et al. Torasemide significantly reduces thiazide – induced potassium and magnesium loss despite supra – additive natriuresis // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 65, No. 5. – P. 465–472.
13. Parijs J. et al. Moderate sodium restriction and diuretics in the treatment of hypertension // Am. Heart. J. – 1973. – Vol. 85. – P. 22–34.
14. Patterson J.H., Adams K.F.Jr., Applefeld M.M. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torasemide Investigators Group // Pharmacotherapy. – 1994. – Vol. 14, No. 5. – P. 514–521.
15. Ram C.V.S., Garret B.N., Kaplan N.M. Moderate sodium restriction and various diuretics in treatment of hypertension: effect of potassium wastage and blood pressure control // Arch. Intern. Med. – 1981. – Vol. 41. – P. 1015–1019.

Поступила 17.05.2012

Сведения об авторе:

Закирова Нанули Леонидовна, аспирантка кафедры терапии ГБОУ дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздравсоцразвития России.

Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
E-mail: nanusic2009@rambler.ru.