УДК: 615.225.036:[616.12-008.33+616.124-007.61]:616.611-002-036.1

Крайдашенко О. В., Долінна М. О.

ВПЛИВ РАМІПРИЛУ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Запорізький державний медичний університет

У роботі представлені дані обстеження 46 хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) із збереженою функцією нирок. Досліджено добовий ритм артеріального тиску (АТ), типи ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), оцінений вплив раміприлу на дані показники. Виявлено нормотензивний добовий профіль АТ і «нормальну геометрію» ЛШ. Для хворих на ХГН характерне порушення добового ритму АТ з його недостатнім зниженням вночі. Позитивний вплив раміприлу на показники добового профілю АТ та ремоделювання ЛШ свідчать про його нефро- та кардіопротекторний ефект.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, добовий ритм артеріального тиску, гіпертрофія лівого шлуночка, раміприл.

Наведене наукове дослідження є фрагментом комплексної теми "Клініко-фармакологічна оцінка ефективності серцево-судинних і бронхоактивних препаратів у осіб різного віку" (номер державної реєстрації: 0108U005111)

Вступ

Серед паренхіматозних захворювань нирок гломерулонефрит займає провідне місце. Поглиблене вивчення хронічного гломерулонефриту (ХГН) обумовлене тим, що він є основною причиною розвитку термінальної ниркової недостатності (ТНН), а тому проблема вивчення прогресування ХГН на сьогодні є актуальною.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із основних факторів прогресування ХГН. Встановлено взаємозв'язок між наявністю АГ і розвитком ТНН [1, 2, 3]. Показники добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ) тісніше корелюють з прогнозом захворювання в порівнянні з клінічним артеріальним тиском (АТ) [4]. При цьому проблеми ДМАТ при ХГН із збереженою функцією нирок недостатньо представлені в літературі.

Найчастішою зміною серця при АГ є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), важливий фактор ризику серцево-судинної захворюваності та смертності. Незалежно від рівня АТ, наявність ГЛШ – прогностично несприятлива ознака [5]. У міру зниження функції нирок у хворих на ХГН частота реєстрації ГЛШ зростає [6]. Однак ступінь гіпертрофії міокарда не завжди відповідає рівню АТ і тривалості АГ, тому аналіз добового профілю АТ та ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) при ХГН зі збереженою функцією нирок є на сьогодні актуальним.

Сучасна стратегія ренопротекції, спрямована на запобігання зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), подовження додіалізного періоду, збільшення тривалості життя, здійснюється, в першу чергу, за рахунок нормалізації АТ.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) – це препарати першої лінії в лікуванні хворих на ХГН з АГ [7]. Блокада ренін-ангіотензинової системи забезпечує системний підхід до рено- та кардіопротекції. Така стратегія не тільки захищає нирки від подальшого пошкодження, але і попереджає прогресування серцево-судинних захворювань.

Одним із представників іАПФ є раміприл. Ефективність та безпека застосування раміприлу підтверджена в численних клінічних дослідженнях [8]. Однак в літературі представлені одиничні дані про застосування раміприлу у хворих на ХГН із збереженою функцією нирок.

Мета дослідження

Оцінити вплив раміприлу на показники добового профілю АТ і ремоделювання ЛШ при ХГН із збереженою функцією нирок.

Матеріали та методи дослідження

На базі нефрологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні обстежено 46 хворих на ХГН. Діагноз ХГН виставлений на підставі клінічних, лабораторних даних і прижиттєвого морфологічного дослідження біоптатів нирки. Середній вік пацієнтів (33 чоловіки та 13 жінок) склав 35,6±10,2 років з тривалістю захворювання 54 (24:150) міс. АГ спостерігалася у 80% хворих, її тривалість дорівнювала 36 (12:72) міс. При морфологічному дослідженні біоптату нирок 88% випадків склав мезангіопроліферативний гломерулонефрит, 7% – мембранозний, 5% – мембранопроліферативний. Сечовий синдром у вигляді низької протеїнурії та різного ступеня вираженості ерітроцитурії виявлений у 89% пацієнтів, протеїнурія вище 1 г / доб. – у 11% . Середній рівень креатиніну становив 99±28 мкмоль / л. ШКФ, розрахована за формулою Cockroft-Gault, становила в середньому не менше 90 мл / хв / 1,73 м^2. При обстеженні всі пацієнти не отримували постійної антигіпертензивної терапії або вона була скасована за 48 годин до включення в дослідження. Хворим призначено раміприл у дозі від 2,5 до 20 мг / доб.

Пацієнтам проведено ДМАТ та ехокардіографія (ЕхоКГ). Всі показники були проаналізовані до та після 6 міс. лікування раміприлом. ДМАТ проводилося на моніторі CARDIOTENS, (Meditech, Угорщина) за стандартною схемою з

вимірюванням АТ в денний і нічний час з інтервалом 15 і 30 хв. відповідно. Розраховували середні значення систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), пульсового АТ (ПАТ), ступінь нічного зниження АТ або добовий індекс (ДІ) САТ і ДАТ, показник «навантаження тиском» – індекс часу (ІЧ) САТ і ДАТ у денні та нічні години, варіабельність САТ і ДАТ у денний і нічний час.

Тип ремоделювання ЛШ визначали за допомогою ЕхоКГ на ультразвуковому сканері ULTIMA PRO-30. Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ), індекс ММЛШ (ІММЛШ), нормований за площею поверхні тіла, відносну товщину задньої стінки ЛШ [9, 10].

Отримані дані дослідження статистично оброблені. Використовувались параметричні (t-тест для вибірок з незв'язаними варіантами) та непараметричні (метод Манна-Уітні) методи, застосовувався тест хі-квадрат (ч2) Пірсона; кореляційний аналіз. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значущості $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді середньої арифметичної (M) ± стандартне відхилення (SD) або медіани (25:75 перцентиль). Отримані в результаті досліджень цифрові дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

Результати та їх обговорення

При аналізі середніх значень САТ і ДАТ за даними ДМАТ виявлено нормотензивний добовий ритм АТ (таб. 3). Але нами знайдений позитивний кореляційний зв'язок між віком пацієнтів і рівнем денного ДАТ ($r = 0,4$; $p = 0,007$), рівнем нічного ДАТ ($r = 0,38$; $p = 0,008$). Також у досліджуваній групі хворих мала значення тривалість АГ – виявлена кореляція між тривалістю АГ і денним ДАТ ($r = 0,38$; $p = 0,001$), нічним ДАТ ($r = 0,32$; $p = 0,03$). Середньодобовий ПАТ у хворих на ХГН склав 48 (46:52) мм рт. ст. Показники ІЧ становили понад 30%, що підтверджує наявність підвищеного АТ (таб. 3) [11]. Також нами виявлений кореляційний зв'язок між тривалістю АГ і ІЧ денного ДАТ ($r = 0,46$; $p = 0,01$). Середні значення варіабельності АТ у хворих на ХГН не перевищували нормальних значень (таб. 1). Однак нами установлений позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між тривалістю хвороби та варіабельністю нічного САТ ($r = 0,48$; $p = 0,005$) (рис. 1).

Таблиця 1
Показники середніх значень варіабельності САТ і ДАТ за даними ДМАТ

Показник,%	Хворі на ХГН
САТ день	12 (10:14)
САТ ніч	10 (9:13,5)
ДАТ день	10 (8,5:13)
ДАТ ніч	9 (8:11)

Важливим показником добової динаміки АТ при АГ є ДІ, за допомогою якого оцінюється відмінність між денним і нічним АТ або ступінь нічного зниження АТ. При аналізі середніх показників ДІ у хворих на ХГН виявлено порушення добового ритму АТ з його недостатнім зниженням вночі за рахунок САТ (ДІ САТ – 8 (5:13)%), що свідчить про високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень [2, 11].

За даними літератури, підвищена варіабельність АТ корелює з ураженням органів-мішеней, зокрема з розвитком ТНН і є незалежним предиктором несприятливого прогнозу у хворих з АГ, а ДІ САТ є суттєвим маркером прогресування ураження нирок [3]. Ряд авторів вважають, що розвиток ТНН асоціюється з рівнем САТ в нічний період [12]. Інші стверджують, що в прогресуванні ураження нирок визначальну роль відіграє підвищення ДАТ [2]. Незважаючи на різні дані, стає очевидним, що проблема нефропротекції полягає не тільки в досягненні цільового рівня АТ, але і нормалізації показників добового профілю АТ.

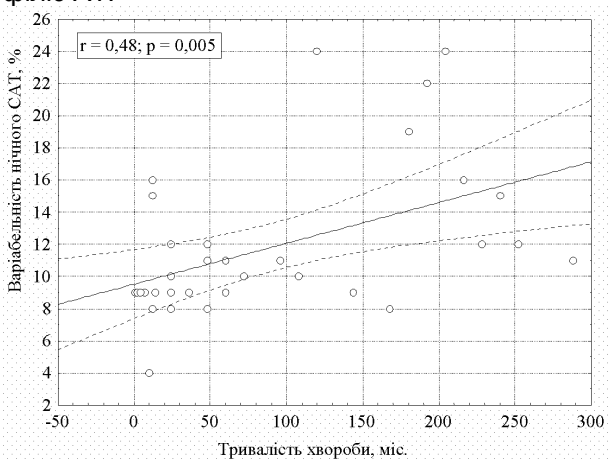

Рис. 1. Кореляційний зв'язок між тривалістю хвороби та варіабельністю нічного САТ у хворих на ХГН

У таблиці 2 представлені типи ремоделювання ЛШ у хворих на ХГН за даними нашого дослідження.

Таблиця 2
Особливості ремоделювання ЛШ у хворих на ХГН

Тип ремоделювання ЛШ	Хворі на ХГН
нормальна геометрія ЛШ	18 (55%)
концентричне ремоделювання	1 (3%)
концентрична ГЛШ	3 (9%)
ексцентрична ГЛШ	11 (33%)

Також нами знайдений позитивний кореляційний зв'язок між ММЛШ і денним САТ ($r = 0,47$; $p = 0,01$), ММЛШ і нічним САТ ($r = 0,56$; $p = 0,003$), ММЛШ і ІЧ денного САТ ($r = 0,55$; $p = 0,009$). Саме тому проблема ГЛШ вимагає аналізу уже на ранній стадії захворювання та своєчасного початку ренопротекторної терапії з метою попередження смертності на пізніх стадіях хвороби.

У таб. 3 наведені дані нашого дослідження щодо динаміки показників добового ритму АТ та ремоделювання ЛШ у хворих на ХГН до та після 6 міс. лікування раміприлом.

Таблиця 3

Динаміка показників добового ритму АТ та ремоделювання ЛШ у хворих на ХГН до та після терапії раміприлом

Показники	До лікування	Через 6 міс. лікуваня	p
САТ день (мм рт. ст.)	135,1±9,8	129,3±7,8	<0,001
САТ ніч (мм рт. ст.)	122,6±10,4	118,5±9,4	<0,001
ДАТ день (мм рт. ст.)	84,9±8,7	82,3±7,5	<0,001
ДАТ ніч (мм рт. ст.)	73,5±9,3	73,5±6,8	0,9
ПАТ (мм рт. ст.)	48,8±5,4	45,8±6,1	0,002
ІЧ САТ день (%)	42 (20:67,5)	32 (15:50)	<0,001
ІЧ САТ ніч (%)	37 (12:60)	32 (15:54)	0,1
ІЧ ДАТ день (%)	38 (20,5:52,5)	32 (15,5:49)	0,1
ІЧ ДАТ ніч (%)	46 (18,5:73)	45 (15:63)	<0,001
ДІ САТ (%)	8 (5:13)	10 (8,5:12)	0,001
ДІ ДАТ (%)	11 (9:15)	13 (10:15)	0,07
ІММЛШ (г/м^2)	121,9±19,2	118,1±17,7	<0,001

На тлі терапії раміприлом спостерігалося зниження АТ, показників «навантаження тиском», збільшення ДІ, зменшення ІММЛШ. Позитивний вплив раміприлу на показники добового профілю АТ та ремоделювання ЛШ свідчать про його рено- та кардіопротекторний ефект. Враховуючи дані нашого дослідження, ми рекомендуємо раннє призначення та тривалий прийом раміприлу у хворих на ХГН із збереженою функцією нирок.

Висновки:

1. У хворих на ХГН із збереженою функцією нирок виявлено нормотензивний добовий профіль АТ і «нормальну геометрію» ЛШ (у 55% випадків).

2. Для хворих на ХГН характерне порушення добового ритму АТ з його недостатнім зниженням вночі (non-dipper) за рахунок САТ.

3. Незважаючи на виявлений нормотензивний профіль АТ у хворих на ХГН із збереженою функцією нирок, необхідно раннє проведення ДМАТ у даної групи пацієнтів для визначення прогностично несприятливих типів добового ритму та показників АТ.

4. Зазначені особливості добового профілю АТ та ремоделювання ЛШ у хворих на ХГН вимагають раннього призначення раміприлу та їх врахування при моніторингу ренопротекторної терапії.

Література

1. Davidson M.B. Association of Impaired Diurnal Blood Pressure Variation With a Subsequent Decline in Glomerular Filtration Rate / M.B. Davidson, J.K. Hix, D.G. Vidt [et al.] // Arch. Int. Med. – 2006. – V. 166. – P. 846-852.
2. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [М.О. Колесник, І.І. Лапчинська, В.К. Тащук и др.]. – К., 2010. – 224 с.
3. Безродний В.Б. Особливості впливу антигіпертензивної терапії на стан нирок у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від добового ритму артеріального тиску / В.Б. Безродний, Є.П. Свіщенко, Л.А. Міщенко // Сімейна медицина. – 2010. – №3. – С. 30-34.
4. Ахметзянова Э.Х. Суточный профиль артериального давления, гипертрофия миокарда у больных нефрогенной артериальной гипертензией / Э.Х. Ахметзянова, Г.Р. Алтынбаева, А.С. Ахметзянов, Ю.М. Латышев // Рос. кард. журнал. – 2007. – №1 (63). – С. 16-20.
5. Головач И.Ю. Гипертрофия левого желудочка: новые патогенетические и терапевтические концепции / И.Ю. Головач // Новости медицины и фармации. – 2013. – №9 (460). – С. 3-5.
6. Дударь М.М. Особенности ремоделирования и состояния диастолической функции левого желудочка у больных с кардиоренальной патологией и хронической почечной недостаточностью/ М.М. Дударь, А.В. Фендрикова, А.К. Арутюнов [и др.] // Рос. кард. журнал. – 2006. – №3. – С. 26-29.
7. Дудар І.О. Ренопротекція блокаторами ренін-ангіотензинової системи / І.О. Дудар // Новости медицины и фармации. – 2013. – №3 (444). – С. 6-7.
8. Гончарова Н.С. Терапия рамиприлом в свете доказательной медицины / Н.С. Гончарова, О.М. Моисеева // Арт. гипертензия. – 2009. – №2. – С. 242-245.
9. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method / R.B. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. – №55. – P. 613-618.
10. Ganau A. Patterna of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // Am. Coll. Cardiology. – 1992. – №19. – P. 1550-1558.
11. Кобалова Ж.Д. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалова, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.
12. Rendon J. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4 / J. Rendon, E. Plancha, P.A. Swift [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – V. 28. – P. 602-607.

Реферат

ВЛИЯНИЕ РАМІПРИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Крайдашенко О. В., Долинная М. А.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, суточный ритм артериального давления, гипертрофия левого желудочка, рамиприл.

В работе представлены данные обследования 46 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с сохраненной функцией почек. Исследован суточный ритм артериального давления (АД), типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), оценено влияние рамиприла на данные показатели. Выявлен нормотензивный суточный профиль АД и «нормальная геометрия» ЛЖ. Для больных ХГН характерно нарушение суточного ритма АД с его недостаточным снижением ночью. Позитивное влияние рамиприла на показатели суточного профиля АД и ремоделирования ЛЖ свидетельствует о его нефро- и кардиопротекторном эффекте.

Summary

RAMIPRIL EFFECT ON DAILY BLOOD PRESSURE INDICES AND LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Kraydaschenko O. V., Dolinnaya M. A.

Key words: chronic glomerulonephritis, daily blood pressure rhythm, left ventricular hypertrophy, ramipril.

Introduction. Chronic glomerulonephritis (CGN) is the leading cause of end stage renal disease. That is why this arouses keen interest in studying factors of its progression. Arterial hypertension (AH) is one of the main factors contributing to CGN progression. According to the opinion of different authors, indices of daily blood pressure (BP) monitoring are closely correlated with prognosis of the disease compared with clinical BP. The most common change of heart in hypertension is left ventricular hypertrophy (LVH). Independently on BP, presence of LVH is an unfavourable prognostic sign. Stage of myocardial hypertrophy does not always correspond to the level of BP and duration of hypertension. So analysis of the daily blood pressure profile and remodeling of left ventricle (LV) in patients with CGN and saved renal function is of great topicality. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) are the first-line drugs in the treatment of patients with CGN and hypertension. Ramipril is one of ACEi representatives. Efficacy and safety of ramipril applying are confirmed by numerous clinical trials. However, there is sporadic data in the literature on the use of ramipril in patients with CGN with saved renal function.

Objective. To estimate the effect of ramipril on the daily blood pressure profile indexes and LV remodeling in CGN patients with saved renal function.

Materials and methods. We examined 46 patients with CGN. The average age of the patients (33 men and 13 women) was 35,6 ± 10,2 years with disease duration of 54 (24:150) months. Diagnosis of CGN was made on the basis of clinical, laboratory data and morphological study of renal biopsies. Morphologically: mesangioproliferative glomerulonephritis made 88 % of the cases, membranous – 7 %, membranoproliferative – 5 %. AH was observed in 80 % of patients, the duration was equal to 36 (12:72) months. The main manifestation of the disease urinary syndrome with low proteinuria and varying degrees of erythrocyturia detected in 89 % of patients, proteinuria over 1 g / day was in 11 %. Average serum creatinine was 99 ± 28 mmol / l. Glomerular filtration rate, calculated by the Cockroft-Gault formula, averaged at least 90 ml / min / 1,73 m^2. Ramipril was assigned to all patients at a dose of 2,5 to 20 mg / day. Analyze of daily blood pressure rhythm and determination of the LV remodeling type were investigated in all patients. Daily BP monitoring was conducted on the monitor CARDIOTENS, (Meditech, Hungary) as a standard procedure of measuring BP in daytime and nighttime with 15 and 30 min. intervals. Mean values of systolic BP, diastolic BP, pulse pressure, degree of nocturnal BP reduction or daily index of systolic and diastolic BP, rate of "pressure load" – time index of systolic and diastolic BP in day and night hours, variability of systolic and diastolic BP during the day and at night were calculated. The LV remodeling type was determined by echocardiography on the ultrasonic scanner ULTIMA PRO-30. All parameters were analyzed before and after 6 months of treatment with ramipril.

Results. Normotensive daily blood pressure rhythm and "normal geometry" of LV were diagnosed in CGN patients. It was typical for patients with CGN to have "non-dipper" daily blood pressure rhythm. The therapy with ramipril decreased BP parameters, rates of "pressure load", increased daily index of BP. Ramipril promoted the reduction of the index of LV myocardial mass. Positive influence of ramipril on the blood pressure daily profile indexes and LV remodeling prove its nephro-and cardioprotective effects.

Conclusions. Despite the identified normotensive blood pressure profile in patients with CGN and normal renal function, we recommend to conduct early ambulatory blood pressure monitoring for this cohort of patients to determine the types of prognostically adverse rhythms and indices of daily blood pressure. The identified features of daily blood pressure rhythm and LV remodeling in patients with CGN require early nephroprotective therapy with ramipril and should be considered in its monitoring.