

УДК 616.839.1:615.225.2:616.611-002.2-039.36-092

ВПЛИВ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТУПІНЬ ВИРАЗНОСТІ СИМПАТИЧНОЇ ГІПЕРАКТИВАЦІЇ І ШВИДКІСТЬ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО МЕЗАНГІАЛЬНОГО ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ

І.В. Мухін

Донецький державний медичний університет імені М. Горького

Ключові слова: гіпотензивна терапія, хронічний гломерулонефрит, симпатична гіперактивація.

Патогенез хронічного гломерулонефриту (ХГН) є складним і недостатньо дослідженим [5]. Якщо в період ініціації захворювання вирішальну роль відіграють імунні механізми, то надалі прогресування відбувається за рахунок комплексу різномірних механізмів [3]. Останнім часом гіперактивність симпатичної нервової системи (ГСНС) розглядають з позиції одного з потенційних механізмів прогресування ХГН [2, 6, 7].

Мета роботи — визначення оптимальної комбінації гіпотензивних засобів, що через комплексне пригнічення ГСНС дасть змогу зменшити швидкість прогресування ХГН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження включено 26 хворих на первинний мезангіальний проліферативний гломерулонефрит з ознаками ГСНС (табл. 1), яку діагностували на підставі: скарг, аналізу вегетативних вия-

вів за А.М. Вейном, вегетативного показника, варіабельності серцевого ритму (ВСР) і добового ритму артеріального тиску (АТ). До дослідження включено пацієнтів з ХГН із 2 ступенем АГ віком ($37,1 \pm 1,23$) року без нефротичного синдрому, хронічної ниркової недостатності (ХНН) і серцево-судинної патології в анамнезі.

У дослідженні використано комбінації гіпотензивних засобів, що здатні зменшувати ГСНС. Хворих було розподілено на групи. Хворим 1-ї групи (10 осіб) призначено комбінацію 20—40 мг/добу фозиноприлу («Моноприл») і моксонідину («Фізіотенз») 0,4—0,6 мг/добу; 2-ї (7 осіб) — комбінацію 80—160 мг/добу телмісартану («Мікардіс») і моксонідину 0,4—0,6 мг/добу; 3-ї (9 осіб) — 5—10 мг/добу небівололу («Небілет») і 0,4—0,6 мг/добу моксонідину. Весь комплекс обстеження проводили до лікування та в середньому через 2,5 року після його початку.

Таблиця 1. Частота клінічних виявів ГСНС у хворих на ХГН до та після лікування, %

Вияв ГСНС	1-ша група		2-га група		3-тя група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Підвищена фізична активність	50	40	71,4	71,4	33,3	44,4
Холеричний тип нервової системи	60	60	28,6	28,6	44,4	44,4
Порушення нічного сну	70	50	42,8	28,6	22,2	11,1
Синдром нічного апное	20	20	0	0	33,3	33,3
Патологічна втома	30	10	42,8	28,6	55,5	22,2
Знижена толерантність до холоду	10	10	57,1	42,8	22,2	22,2
Дизритмія сечовипускань	20	20	14,3	0	44,4	22,2
Збільшена швидкість клубочкової фільтрації	40	10	28,6	0	33,3	22,2

Групи хворих були однаковими за статтю ($\chi^2 = 1,6$, $P = 0,3$; $\chi^2 = 1,2$, $P = 0,4$; $\chi^2 = 0,9$, $P = 0,7$), але 1-ша і 2-га розрізнялися за віком ($\chi^2 = 5,2$, $P = 0,03$), а 2-га і 3-тя — за тривалістю захворювання ($\chi^2 = 3,5$, $P = 0,04$).

До контрольної групи увійшли 10 практично здорових осіб, які виявилися старшими за хворих 2-ї групи ($\chi^2 = 4,1$, $P = 0,04$), а також відрізнялися від пацієнтів 3-ї групи за статтю ($\chi^2 = 5,8$, $P = 0,03$).

Методи обстеження: клінічні (розпитування, аналіз медичної документації, огляд), лабораторні (клінічний аналіз крові та сечі, визначення рівнів сечовини і креатиніну, добової протеїнурії, швидкості клубочкової фільтрації), морфологічні (нефробіопсія), інструментальні (ЕКГ, холтеровське моніторування ЕКГ і АТ з аналізом ВСР) (монітор «Cardiotens» фірми «Meditech», Угорщина).

Цільовими рівнями АТ вважали: при протеїнурії до 1 г/добу — 130/85 мм рт. ст., при добовій втраті білка від 1 до 3 г/добу — 125/75 мм рт. ст.

Статистичну обробку матеріалу виконували за допомогою програми «Biostatistica 4.03» з визначенням t-критерію Стьюдента для параметричних показників і χ^2 — для непараметричних. Статистично значущі відмінності показників визначали при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

В табл. 1 наведено частоту клінічних ознак ГСНС. В жодній із груп до та після лікування не встановлено статистично значущих відмінностей частоти клінічних виявів ГСНС ($\chi^2 = 2,1$, $P = 0,7$; $\chi^2 = 2,5$, $P = 0,6$; $\chi^2 = 1,6$, $P = 0,9$). Також не вияв-

лено статистично вірогідних відмінностей результатів лікування між 1-ю і 3-ю, 2-ю і 3-ю групами ($\chi^2 = 4,1$, $P = 0,3$ і $\chi^2 = 5,2$, $P = 0,05$), але вони були між 1-ю і 2-ю групами ($\chi^2 = 8,4$, $P = 0,04$).

На рис. 1 наведено динаміку АТ і протеїнурії до та після лікування. Якщо при порівнянні частоти АТ у хворих 1-ї і 2-ї, а також 2-ї та 3-ї груп статистично вірогідних відмінностей встановлено ($\chi^2 = 2,5$, $P = 0,2$ і $\chi^2 = 0,4$, $P = 0,8$), то у пацієнтів 1-ї і 3-ї груп простежувалися статистично достовірні розбіжності ($\chi^2 = 4,9$, $P = 0,04$).

Динаміка зміни протеїнурії дала підстави встановити статистично достовірні відмінності між 1-ю і 3-ю групами ($\chi^2 = 3,4$, $P = 0,04$).

На рис. 2 наведено типи добового профілю АТ до та після лікування. У всіх групах на тлі лікування спостерігалось зменшення частоти найнесприятливішого типу добової варіабельності АТ — night-peaker. Переважання нічної гіпертензії в цьому варіанті сприяє не тільки подальшому прогресуванню ХГН і швидшому розвитку ХНН, а й зумовлює почастішання (в 6,2 разу) нічних судинних катастроф. На тлі терапії частота цього типу АТ зменшилася на 30% в 1-й, на 57,1% в 2-й і на 11,1% в 3-й групах. Лікування сприяло «трансформації» night-peaker типу в non-dipper або dipper.

У табл. 2 наведено зміни деяких показників ВСР, що відображають активність ГСНС. У всіх групах пацієнтів до лікування були ознаки ГСНС — зменшення в 2—3 рази порівняно зі здоровими SD, RSSD, HF та індексу Баєвського (ІБ), показників що відбивають парасимпатичну складову ВСР. Як-

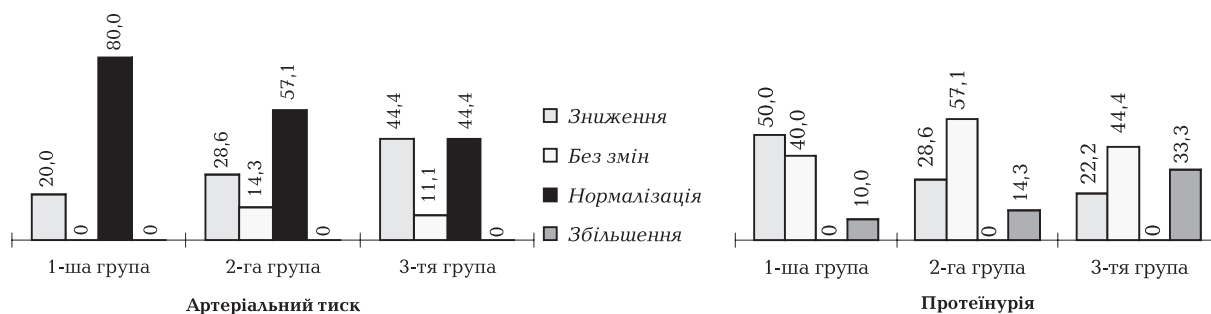


Рис. 1. Динаміка зміни артеріального тиску і протеїнурії до та після лікування, %

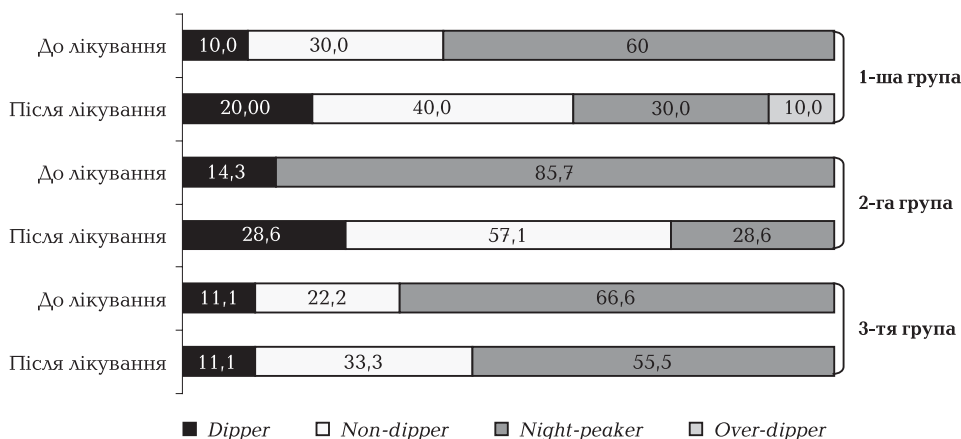


Рис. 2. Динаміка частоти типів профілю АТ до та після лікування, %

що на тлі лікування зростали SD, RMSS, HF, то ІБ навпаки — зменшувався. Взагалі ІБ відображає сумарний ступінь напруження регуляторних систем, тобто, що більша його величина, то вища активність симпатико-адреналової системи [1]. Попри зменшення ступеня симпатичної гіперактивації досягти рівня здорових в жодній з груп не вдалося, можливо через інші недосліджені механізми її активації.

На рис. 3 наведено частоту кінцевих точок. ХНН розвивалася рідше в тих групах, де частіше досягали цільових рівнів АТ і більшою мірою пригнічували ГСНС. Судинні катастрофи частіше спостерігалися у хворих як через недостатнє гальмування ГСНС, так і через низький гіпотензивний ефект лікування і подальше прогресування АГ [2].

Патогенетичні наслідки довгострокової ГСНС можна умовно розділити на «ниркові» і «нениркові». «Нирковим» наслідком ГСНС з одного боку є вазоконстрикція *v. efferens*, її поступовий склероз та формування інтрагломерулярної гіпертензії, яка спричинює морфологічні та функціональні зміни в капілярному ендотелії і мезангіальних клітинах, що фактично сприяє накопиченню мезангіального матрикса [7]. З другого боку, ГСНС зумовлює стан гіперфільтрації (клінічно визначається збільшенням швидкості гломерулярної фільтрації) і появу (посилення) протеїнурії — незалежних чинників прогресування хронічної хвороби нирок. До того ж симпатична гіперактивація спричинює зростання реабсорбції натрію, підвищення АТ і розвиток тубулярного склерозу [2, 6]. З третього боку, збільшення ГСНС призводить до зростання активності ренін-ангіотензинової системи — незалежного

чинника прогресії хронічних гломерулопатій [9]. З викладеного випливають щонайменше п'ять різних за походженням механізмів, що негативно впливають на перебіг захворювання і фактично зумовлюють темпи його прогресування — підвищення системного АТ, ураження капілярів і гломерулярних клітин, поява стану гіперфільтрації, підвищення протеїнурії, тубулярні порушення.

Лікування пацієнтів із ГСНС передбачає кілька напрямків: нормалізація системного АТ, «розкриття» *v. efferens* і зменшення інтрагломерулярного гідростатичного тиску і протеїнурії, захист ендотелію і уповільнення нефросклеротичних процесів [7, 10].

«Ненирковими» наслідками ГСНС є електрична нестабільність міокарда, його ремоделювання, порушення еластичних властивостей, збільшена агрегація тромбоцитів, що призводить до аритмій, розвитку систолічної і (або) діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка, прогресування атеросклерозу, порушення коронарного кровообігу [2, 3].

Етіотропним препаратом у пригніченні ГСНС є моксонідин, антимиотенний і антипроліферативний ефект якого виявляється в субтерапевтичних дозах [2]. Продемонстровано його здатність зменшувати мікроальбумінурію у хворих на діабетичну нефропатію [4].

Патогенетично ГСНС усувають також гіпотензивними препаратами, які забезпечують дилатацію другої капілярної сітки і тим самим підсилюють ефект моксонідину, — інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторами рецепторів ангіотензину II, антагоністами кальцію (ділтіазем, фелодипін, леркандипін), окремими бета-адреноблокаторами (небіволол) [3, 4, 8, 10].

Таблиця 2. Частота деяких показників ВСР, що відображають активність симпатичної нервової системи

Показник	1-ша група		2-га група		3-тя група		Здорові
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
SD, мс	29,1 ± 2,7	48,0 ± 4,1 *	31,7 ± 3,7	51,7 ± 4,7 *	30,4 ± 3,7	39,4 ± 5,6	75,4 ± 5,7
RMSS, мс	12,1 ± 2,3	39,2 ± 4,6 *	16,7 ± 3,2	44,6 ± 4,6 *	15,4 ± 3,4	21,4 ± 4,3	43,9 ± 4,2
ІБ	233,8 ± 24,9	155,3 ± 13,9 *	213,6 ± 28,4	139,9 ± 18,6 *	211,7 ± 23,4	175,8 ± 21,6	128,7 ± 31,5
HF, мс ²	158,5 ± 18,3	182,2 ± 33,1	137,6 ± 17,6	220,8 ± 29,7 *	172,2 ± 29,3	191,5 ± 28,2	397,1 ± 35,6

Примітка. Різниця усіх показників до та після лікування статистично вірогідна для усіх груп.

* Статистично вірогідні різниці між хворими та здоровими.

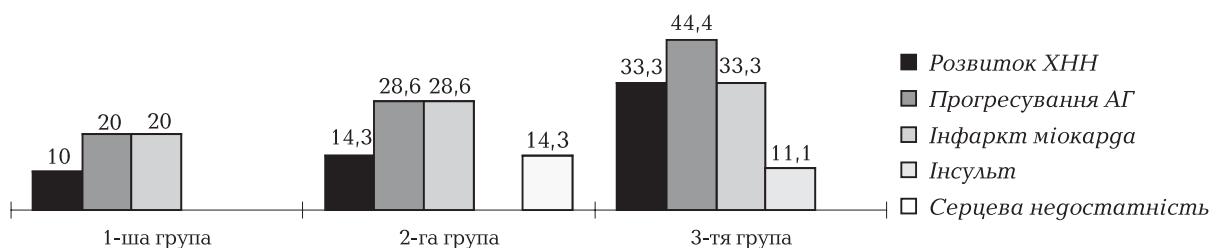


Рис. 3. Частота розвитку кінцевих точок, %

ВИСНОВКИ

1. Застосування комбінації телмісартану з моксонідіном сприяло зменшенню частоти клінічних ознак симпатичної гіперактивації.

2. Оптимальних (цільових) значень АТ і зменшення протеїнурії досягнуто: в 1-й групі — 80 і 50%, в 2-й — 57,1 і 28,6%, в 3-й — 44,4 і 22,2% відповідно.

3. Завдяки поєднанню фозиноприлу з моксонідіном зменшилася частота несприятливого night-reaker типу в 2 рази, комбінації телмісартану з

моксонідіном — у 2,9 разу, а небівололу з моксонідіном — у 1,2 разу.

4. Жодна з цих комбінацій гіпотензивних препаратів не усувала повністю ГСНС. За ступенем зменшення симпатичної гіперактивності, групи хворих розташувалися в такій послідовності: 1-ша → 2-га → 3-тя.

5. Частота розвитку кінцевих точок виявилася пропорційною ступеню пригнічення ГСНС, протеїнурії і частоті досягнення оптимальних (цільових) значень АТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Даценко Е.Г., Яблчанский Н.И. Частота сердечных сокращений как фактор, влияющий на развитие и течение артериальной гипертензии // Укр. терапевт. журн.— 2002.— № 1.— С. 5—10.

2. Иванов Д. Пригнічення гіперактивності симпатичної системи — шлях до гальмування прогресування хронічно-го захворювання нирок // Ліки України.— 2005.— № 9.— С. 67—69.

3. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Жежа В.В. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для бета-адреноблокаторов третьего поколения и агонистов имидазолиновых рецепторов? // Нефрология.— 2006.— № 2.— С. 18—27.

4. Небиеригзе Д.В., Рогов В.А., Оганов Р.Г. Агонисты имидазолиновых рецепторов: новое поколение препаратов центрального действия с новыми возможностями контроля артериальной гипертонии // Рос. кардиол. журн.— 2001.— № 6 (32).— С. 68—72.

5. Топчий И.И. Артериальная гипертензия при недиабетических прогрессирующих заболеваниях почек // Мистецтво лікування.— 2004.— № 2.— С. 31—34.

6. Campese V.M. Neurogenic factors and hypertension in renal disease // Kidney Int.— 2000.— N 57 (suppl. 75).— P. S2—S6.

7. Hansberg M., Kosch M., Harmelink P. et al. Sympathetic nerve activity in end stage renal disease // Circulation.— 2002.— N 106 (15).— P. 1974—1979.

8. Klein I.H., Ligtenberg G., Oey P.L. et al. Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol.— 2003.— N 14 (2).— P. 425—430.

9. Klein I.H., Ligtenberg G., Neumann J. et al. Sympathetic nerve activity inappropriately increased in chronic renal disease // J. Am. Soc. Nephrol.— 2003.— N 14 (12).— P. 3239—3244.

10. Rump L.C., Amann K., Orth S., Rits E. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications in uraemia? // Nephrol. dial. transplantat.— 2000.— Vol. 15, N 11.— P. 1735—173.

**ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ
НА СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРАКТИВАЦИИ
И СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
МЕЗАНГИАЛЬНОГО ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА**

И.В. Мухин

Оценено влияние трех вариантов двухкомпонентной гипотензивной терапии на степень симпатической гипер-активации и скорость прогрессирования хронического гломерулонефрита. Комбинация телмисартана с моксонидином понижала частоту клинических проявлений гипертонии. Наибольшая частота целевого уровня давления достигнута при комбинации моксонидина с фозиноприлом (80%) и телмисартаном (57,1%). Антипротеинурический эффект продемонстрирован у 50% больных 1-й, у 28,6% — 2-й и 22,2% — 3-й групп. По частоте снижения симпатической активности группы расположились в порядке убывания: 1-я → 2-я → 3-я. Частота развития конечных точек пропорциональна степени торможения симпатической гипер-активации, протеинурии и достижения оптимальных цифр артериального давления.

**EFFECTS OF HYPOTENSIVE THERAPY
ON THE DEGREE OF SYMPATHETIC HYPERACTIVATION INTENSITY
AND RATE OF PROGRESSION OF MESANGIAL PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS**

I.V. Mukhin

The valuation has been held for the effects of three variants of two-component hypotensive therapy on the degree of sympathetic hyperactivation and rate of progression of chronic glomerulonephritis. The combination of telmisartan with moxonidin resulted in the reduction of the frequency of clinical manifestation of hypersympathicotonia. The maximal incidence of the target pressure level was achieved at combination of moxonidin with fosinopril (80%) and telmisartan (57.1%). Antiproteinuric effect was shown in 50% patients in the first, for 28.6% in second and 22.2% in the third group. On frequency of sympathetic activity reduction the groups of patients were arranged as follows: the first → the second → the third group. The incidence of the end points development was proportional to the rate of inhibition of sympathetic hyperactivity, proteinuria and attainment of the optimum arterial pressure measurements.