

Dobowy rytm ciśnienia tętniczego u chorych we wczesnym okresie pierwotnego przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek

Circadian Rhythm of Blood Pressure in Patients with Early Phase of Primary Chronic Glomerulonephritis

Summary

Background Disturbed circadian rhythm of blood pressure is a risk factor for cardiovascular complications. The impact of circadian blood pressure rhythm in patients with early phase of primary chronic glomerulonephritis was not studied before.

Material and methods In 23 untreated patients with early stage of primary chronic glomerulonephritis (GN) with creatinine clearance $> 75 \text{ ml/min/1,73m}^2$ the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed.

Arterial hypertension was diagnosed when mean blood pressure (BP) during the day was $> 131/84 \text{ mm Hg}$ and the disturbed circadian BP rhythm (non-dipping) was diagnosed when the relative decrease of systolic and diastolic BP during the night was less than 10% when compared to BP during the day.

Results Hypertension was found in 3/10 patients (70%) with nephrotic syndrome (NS) and in 5/13 patients with

smaller proteinuria. The disturbed circadian rhythm of BP (non-dipping) was found in 16 patients out of 23 persons investigated with similar incidence in patients with hypertension and normotensive patients. No significant differences were found when some parameters characterizing blood pressure and its diurnal rhythm were compared in patients with nephrotic syndrome and these with nonnephrotic proteinuria. The comparison of similar parameters between „dippers” and „non-dippers” also does not demonstrate significant differences.

Conclusions These results indicate that in the majority of patients with early stage of GN the daily BP rhythm is disturbed, which may be attributed to the increased sympathetic nervous system activity.

key words: blood pressure, circadian rhythm, primary chronic glomerulonephritis, early phase

Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 1, pages 7–14.

Wstęp

Przeprowadzona ostatnio w ośrodku, w którym pracują autorzy niniejszego artykułu, ocena występo-

wania nadciśnienia tętniczego, rozpoznanego zgodnie z aktualnymi wytycznymi [1] u 74 chorych we wczesnym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek, ujawniła jego obecność u 46% badanych oraz istotnie częstsze występowanie nadciśnienia u chorych z zespołem nerczycowym niż u chorych z mniejszym nasileniem białkomoczu [2]. Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i nasilenie białkomoczu są, obok aktywności procesu chorobowego toczącego się w nerkach, uznanymi czynnikami ryzyka postępującego upośledzenia czynności nerek [3]. Zwraca się także uwagę, że 24-godzinne ambulatoryjne monito-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel.: (061) 867–19–61, faks (061) 869–16–88

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

Praca zrealizowana w ramach grantu KBN Nr 4 P04B 125 1

rowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) jest ważnym narzędziem do badania prawidłowych i patologicznych mechanizmów regulacyjnych w układzie sercowo-naczyniowym [1]. Przy wykorzystaniu tej metody wykazano między innymi, że zniesienie fizjologicznego rytmu dobowego ciśnienia tętniczego jest dodatkowym czynnikiem wpływającym niekorzystnie na rozwój powłok narządowych [4]. Występowanie zaburzonego dobowego rytmu ciśnienia tętniczego wykazano u osób ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek [5] oraz u chorych na nefropatię cukrzycową [6]. Dotychczas w piśmiennictwie mniej uwagi poświęcano ocenie dobowego rytmu ciśnienia tętniczego u chorych we wczesnym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek.

Celem niniejszej pracy była ocena częstości zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia tętniczego u chorych we wczesnym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek przebiegającego z zespołem nerczycowym i u chorych z białkomoczem o mniejszym nasileniu.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 23 nieleczonych chorych, bezpośrednio po rozpoznaniu pierwotnego przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek. Kryteria wykluczające chorych z badania były następujące: występowanie klinicznych objawów choroby (włączając nadciśnienie tętnicze, jeżeli je stwierdzono) i zmian w badaniu moczu wcześniej niż 3 miesiące przed jej rozpoznaniem, stosowane wcześniej leczenie immunosupresyjne i/lub hipotensyjne, stężenie kreatyniny w surowicy $> 132,6 \mu\text{mol/l}$ ($1,5 \text{ mg/dl}$) i/lub klirens kreatyniny endogennej $\leq 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ powierzchni ciała, występowanie innych chorób, nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi badane na czczo i brak zgody pacjenta na udział w badaniu. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę lokalnej Komisji Etycznej. Rozpoznawanie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek ustalono na podstawie obrazu klinicznego i wyniku badania morfologicznego biopsji nerki. Zespół nerczycowy rozpoznano u 10 chorych (1 kobieta i 9 mężczyzn) w wieku średnio $38,0 \pm 15,2$ roku, na podstawie wielkości dobowego białkomoczu (średnia $9,9 \pm 8,0 \text{ g/d.}$) i towarzyszących odchyleń w badaniach biochemicznych. W badaniu morfologicznym biopsji nerki u chorych stwierdzono następujące typy przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek: mezangialne rozplemowe — 5 przypadków, błoniaste — 3, błoniasto-rozplemowe — 1, ogniskowe i segmentalne szklwienie kłębuszków

nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*) — 1. U 13 chorych białkomocz był mniejszy niż $3,5 \text{ g/d.}$, średnio $1,02 \pm 0,82 \text{ g/d.}$, a w badaniu morfologicznym biopsji nerki rozpoznano przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek: mezangialne rozplemowe — u 6 chorych, błoniaste — u 1, błoniasto-rozplemowe — u 1 i FSGS — u 5. U wszystkich chorych oceniono: klirens kreatyniny endogennej, dobowe wydalanie białka w moczu oraz stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów w surowicy metodami używanymi standardowo w laboratorium za pomocą analizatora biochemicznego Synchron CX-7, firmy Beckman.

Ambulatoryjny całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzono na ramieniu niedominującej kończyny górnej przy użyciu aparatu Spacelabs 90207 (Spacelabs Inc, Richmond, Washington, Stany Zjednoczone). Aparat rejestrował pomiary ciśnienia co 20 minut w ciągu dnia (w godz. 7.00–23.00) i co 30 minut w nocy (w godz. 23.00–7.00), co odpowiadało stylowi życia badanych. Analizę wyników uzyskiwano za pomocą modułu ABP Spacelabs 90207 zainstalowanego w komputerze, otrzymując średnie wartości dobowego, dziennego i nocnego ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) oraz rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*), a także dobowego rytmu serca, analogicznie jak opisują to inni autorzy [7]. Obliczono średnie dobowe ciśnienie fali tętna. Procent obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w nocy w stosunku do wartości w ciągu dnia obliczano według wzoru (średnie SBP lub DBP dzienne minus odpowiednie wartości średnich ciśnień nocnych pomnożone przez 100, a następnie podzielone przez odpowiednie wartości średniego ciśnienia dziennego):

$$\text{obniżenie SBP lub DBP (\%)} = \frac{(\text{średnie dzienne SBP lub DBP} - \text{średnie nocne SBP lub DBP}) \times 100}{\text{średnie dzienne SBP lub DBP}}$$

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, gdy średnie ciśnienie w ciągu dnia było wyższe niż $131/85 \text{ mm Hg}$ [8]. Zaburzony dobowy rytm ciśnienia tętniczego rozpoznawano, gdy względne obniżenie nocnego SBP i DBP było mniejsze niż 10% w odniesieniu do wartości zarejestrowanej w ciągu dnia [9]. U 12 chorych wykazujących graniczne wartości przynajmniej jednego z podanych kryteriów (obniżenie średniego SBP lub DBP w nocy o 9–10% w stosunku do wartości zarejestrowanej w ciągu dnia) ABPM powtórzone, uzyskując wyniki potwierdzające mniejsze niż 10-procentowe obniżenie wartości nocnych w odniesieniu do dziennych. Powszechnie stosuje się określenie: „obniżający” (*dipper*) dla osób z zachowanym prawidłowym rytmem dobowym ciśnienia tętniczego i „nieobniżający” (*non-dipper*) dla osób z mniejszym względnym obniżeniem ciśnienia tętniczego

w nocy. Zastosowane w tej pracy kryteria rozpoznania zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i zaburzonego dobowego rytmu ciśnienia przy użyciu metody ABPM nie są jedynymi, jakie można spotkać w piśmiennictwie, ale należą do często spotykanych, przy braku jednoznacznie uzgodnionych kryteriów.

Określono liczbę chorych z zaburzonym i prawidłowym rytmem ciśnienia tętniczego w 4 podgrupach: z nadciśnieniem tętniczym i zespołem nerczycowym lub z białkomoczem mniejszym niż nerczycowy oraz u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego z zespołem nerczycowym lub białkomoczem mniejszym niż nerczycowy. Ze względu na małą liczebność tak wyodrębnionych podgrup w dalszej analizie wyników porównano grupy chorych z zespołem nerczycowym i białkomoczem mniejszym niż nerczycowy oraz grupę chorych *non-dippers* z grupą *dippers*. W takich grupach obliczono wartości średnie i odchylenia standardowe (SD, *standard deviation*) wybranych parametrów, a średnie porównano, stosując test t-Studenta dla wartości niezależnych, po sprawdzeniu prawidłowości ich rozkładu. Aby ocenić korelację stosowano test Pearsona.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono liczbę chorych z nadciśnieniem tętniczym i z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, z zachowanym (*dippers*) i zaburzonym rytmem dobowym ciśnienia tętniczego (*non-dippers*) w zależności od występowania zespołu nerczycowego lub białkomoczu o mniejszym nasileniu.

Trzej chorzy z nadciśnieniem tętniczym i zespołem nerczycowym wykazywali zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego, a spośród 7 chorych bez nadciśnienia z zespołem nerczycowym także większość (4) miała zaburzony rytm dobowy ciśnienia. Łącznie

7 spośród 10 chorych z zespołem nerczycowym wykazywało brak fizjologicznego nocnego spadku ciśnienia tętniczego. Wśród chorych z białkomoczem mniejszym niż nerczycowy również większość badanych, zarówno z nadciśnieniem tętniczym jak i bez niego, wykazywała zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego łącznie 9 spośród 13 chorych, czyli 69%. W całej badanej grupie aż 16 chorych (70%) wykazywało zaburzony rytm dobowy ciśnienia. Nieco częściej byli to chorzy z nadciśnieniem tętniczym (75% badanych) niż chorzy z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (67% badanych).

W tabeli II porównano średnie wartości wybranych parametrów u chorych z zespołem nerczycowym i u chorych z białkomoczem o mniejszym nasileniu.

Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic między porównywanymi parametrami, poza wynikającymi z definicji grup istotnymi różnicami w dobowych wartościach białkomoczu oraz stężeniach w surowicy cholesterolu całkowitego i triglicerydów.

Przedstawione w tabeli III porównanie średnich wybranych parametrów u chorych z zaburzonym dobowym rytmem ciśnienia tętniczego (*non-dippers*) i u chorych z zachowanym dobowym rytmem ciśnienia (*dippers*) również nie wykazało różnic istotnych statystycznie, poza wynikającą z definicji grup różnicą średniego ciśnienia tętniczego między okresem dnia i nocy (ΔMAP , $p < 0,01$).

Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie korelacji między badanymi parametrami.

Dyskusja

Uzyskane wyniki dokumentują występowanie zaburzonego rytmu dobowego ciśnienia tętniczego u 70% chorych we wczesnym okresie pierwotnego przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek. We

Tabela I. Liczba chorych na przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek z nadciśnieniem tętniczym i bez niego z zachowanym dobowym rytmem ciśnienia (*dippers*) i zaburzonym dobowym rytmem ciśnienia (*non-dippers*) w zależności od występowania zespołu nerczycowego lub białkomoczu o mniejszym nasileniu

Table I. Number of patients with arterial hypertension and normotensive patients with preserved circadian rhythm of blood pressure (*dippers*) and with disturbed rhythm (*non-dippers*) in relation to presence of the nephritic syndrome or nonnephrotic proteinuria

| | Chorzy z nadciśnieniem tętniczym | | Chorzy z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego | |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|--|--------------------|
| | <i>Dippers</i> | <i>Non-dippers</i> | <i>Dippers</i> | <i>Non-dippers</i> |
| Występowanie zespołu nerczycowego | 0 | 3 | 3 | 4 |
| Brak zespołu nerczycowego | 2 | 3 | 2 | 6 |
| Razem | 2 | 6 | 5 | 10 |

Tabela II. Średnie wartości \pm SD wybranych parametrów u chorych z zespołem nerczycowym ($n = 10$) i u chorych z białkomoczem mniejszym niż nerczycowy ($n = 13$)

Table II. Mean values \pm SD of some parameters in patients with nephritic syndrome ($n = 10$) and in patients without nephritic syndrome ($n = 13$)

| | Chorzy z zespołem nerczycowym ($n = 10$) | Chorzy bez zespołu nerczycowego ($n = 13$) |
|-----------------------------------|---|---|
| Wiek (lata) | 38,0 \pm 15,2 | 42,4 \pm 10,9 |
| MAP [mm Hg] | 87,2 \pm 6,1 | 91,4 \pm 7,8 |
| MAPd [mm Hg] | 90,8 \pm 6,7 | 95,7 \pm 8,6 |
| MAPn [mm Hg] | 82,8 \pm 5,6 | 86,2 \pm 8,5 |
| Δ MAP [mm Hg] | 8,0 \pm 3,9 | 9,5 \pm 4,6 |
| PP [mm Hg] | 49,5 \pm 10,2 | 44,9 \pm 5,9 |
| HR [uderzeń/min] | 77,7 \pm 4,3 | 74,5 \pm 8,3 |
| Ccr [ml/min/1,73 m ²] | 109,6 \pm 27,6 | 106,9 \pm 22,9 |
| Uprot [g/d.] | 9,9 \pm 8,0** | 1,02 \pm 0,82 |
| Chol [mg/dl] | 404,0 \pm 127,5* | 253,1 \pm 54,4 |
| TG [mg/dl] | 214,2 \pm 56,1 | 171,5 \pm 63,5 |

** $p < 0,001$; * $p < 0,01$ w porównaniu z chorymi bez zespołu nerczycowego

MAP, mean arterial pressure during 24 h, średnie ciśnienie tętnicze w ciągu doby; MAPd, MAPd-MAP during day, MAP w czasie dnia; MAPn, MAPn-MAP at night, MAP w nocy; Δ MAP, difference between MAPd and MAPn, różnica MAP między dniem i nocą; PP, pulse pressure, ciśnienie fali tętna; HR, heart rate, częstość akcji serca; Ccr, endogenous creatinine clearance, klirens kreatyniny; Uprot, proteinuria/24 h, dobowy białkomocz; Chol, TG, serum concentrations of total cholesterol and triglycerides, respectively, stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów w surowicy

Tabela III. Średnie wartości \pm SD wybranych parametrów u chorych z nieprawidłowym rytmem dobowym ciśnienia (*non-dippers*) i u chorych z zachowanym rytmem dobowym ciśnienia tętniczego (*dippers*)

Table III. Mean values \pm SD of some parameters in patients with blunted diurnal rhythm of blood pressure (*non-dippers*) and in patients with preserved diurnal rhythm of blood pressure (*dippers*)

| | Chorzy z nieprawidłowym rytmem dobowym ciśnienia (<i>non-dippers</i>) ($n = 16$) | Chorzy z zachowanym dobowym rytmem ciśnienia (<i>dippers</i>) ($n = 7$) |
|-----------------------------------|--|---|
| Wiek (lata) | 39,9 \pm 13,3 | 41,9 \pm 12,6 |
| MAP [mm Hg] | 90,4 \pm 7,5 | 87,8 \pm 6,8 |
| MAPd [mm Hg] | 93,1 \pm 7,2 | 91,5 \pm 10,6 |
| MAPn [mm Hg] | 86,5 \pm 6,8 | 80,8 \pm 7,8 |
| Δ MAP [mm Hg] | 7,3 \pm 3,9* | 12,3 \pm 3,1 |
| PP [mm Hg] | 48,6 \pm 9,2 | 43,4 \pm 3,1 |
| HR [uderzeń/min] | 76,5 \pm 6,5 | 74,4 \pm 8,0 |
| Ccr [ml/min/1,73 m ²] | 108,2 \pm 26,3 | 107,8 \pm 21,7 |
| Chol [mg/dl] | 303,1 \pm 107,9 | 354,3 \pm 143,2 |
| TG [mg/dl] | 191,4 \pm 62,0 | 185,4 \pm 66,8 |

* $p < 0,01$ w porównaniu z chorymi z zachowanym dobowym rytmem ciśnienia tętniczego

MAP, mean arterial pressure during 24 h, średnie ciśnienie tętnicze w ciągu doby; MAPd, MAPd-MAP during day, MAP w czasie dnia; MAPn, MAPn-MAP at night, MAP w nocy; Δ MAP, difference between MAPd and MAPn, różnica MAP między dniem i nocą; PP, pulse pressure, ciśnienie fali tętna; HR, heart rate, częstość akcji serca; Ccr, endogenous creatinine clearance, klirens kreatyniny; Uprot, proteinuria/24 h, dobowy białkomocz; Chol, TG, serum concentrations of total cholesterol and triglycerides, respectively, stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów w surowicy

wcześniejszej pracy Farmer i wsp. [10] stwierdzili występowanie podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego w czasie snu u 55% osób z różnymi chorobami nerek i wartościami stężenia kreatyniny w surowicy poniżej 100 $\mu\text{mol/l}$ (1,25 mg/dl). W innej pracy wykazano podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w nocy, u chorych na nefropatię IgA z prawidłowymi wartościami klirensu insuliny, w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych [11]. W obu cytowanych pracach przyczynę stwierdzonych odchyłeń w chorobach nerek przypisywano zwiększonej aktywności współczulnego układu nerwowego, opierając się na danych z piśmiennictwa, gdyż, podobnie jak w obecnej pracy, nie oceniano obiektywnie aktywności układu współczulnego u badanych chorych. Już w 1984 roku Lake i wsp. [12] wykazali, że spośród chorych z nadciśnieniem tętniczym wtórnym o różnej etiologii, tylko chorzy z przewlekłymi obustronnymi chorobami nerek wykazują wyższe stężenie noradrenaliny w krążeniu w pozycji leżącej niż osoby zdrowe. Zwiększoną aktywność współczulnego układu nerwowego, wywołaną niewydolnością nerek, wykazali po raz pierwszy Converse i wsp. [13], którzy, wykorzystując metodę mikroneurografii, udokumentowali, że dializowani chorzy z własnymi nerkami charakteryzują się zwiększoną aktywnością współczulnego układu nerwowego w porównaniu z chorymi, u których dokonano obustronnej nefrektomii. Rok później Rahman i wsp. [14] ocenili aktywność współczulnego układu nerwowego u 6 chorych z prawidłową filtracją kłębuszkową i z zespołem nerczycowym wywołanym różnymi pierwotnymi chorobami nerek w porównaniu z 6 osobami zdrowymi. Aktywność współczulnego układu nerwowego oceniano, oznaczając wydzielanie i klirens noradrenaliny przy użyciu metody radioizotopowej. Autorzy wykazali znacznie nasilone wydzielanie noradrenaliny u chorych z zespołem nerczycowym w porównaniu z osobami zdrowymi przy niezmiennym jej klirensie oraz podobną aktywność reninową osocza, stężenia aldosteronu, wazopresyny i przedsiorkowego peptydu natriuretycznego u osób z zespołem nerczycowym jak u osób zdrowych. Wyniki te upoważniły do wyciągnięcia wniosku, że wzmożona aktywność współczulnego układu nerwowego występuje u chorych z zespołem nerczycowym wcześniej niż dochodzi do istotnego zmniejszenia filtracji kłębuszkowej i pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz nieosmotycznego wydzielania wazopresyny [14]. Autorzy zwracają także uwagę, że uzyskane wyniki wskazują na występowanie względnej hipowolemii u badanych przez nich chorych z zespołem nerczycowym, co może być jednym z czynników wpływają-

cych na utrzymanie prawidłowych wartości ciśnienia. Wyniki cytowanych badań dostarczyły dowodów, że zwiększona aktywność współczulnego układu nerwowego występuje już we wczesnym okresie choroby nerek, ale nie musi objawiać się nadciśnieniem tętniczym. Przyczyną wzmożonej aktywności współczulnej, występującej nawet w początkowym stadium choroby nerek, niezależnie od jej etiologii, są bodźce eferentne docierające do ośrodkowego układu nerwowego drogą sensoryczną nerwów nerkowych. Jednym ze skutków przypisywanych wzmożonej aktywności układu współczulnego jest zaburzenie rytmu dobowego ciśnienia tętniczego, a także udział w rozwoju nadciśnienia i związanych z nim powikłań narządowych. Zagadnieniom tym poświęcono ostatnio więcej uwagi w polskich pracach [15, 16]. U chorych z niewydolnością nerek zaburzenia dobowego rytmu ciśnienia nasilają się w wyniku rozwijającej się dysfunkcji układu przywspółczulnego [17].

Przedstawione wyniki badań własnych autorów wskazują, że zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego występuje z podobną częstością u chorych z zespołem nerczycowym, jak i u chorych z mniejszym nasileniem białkomoczu. Nie uzyskano dowodów, że duży białkomocz i nasilona hipercholesterolemia, występujące w zespole nerczycowym, wywierają zasadniczy wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego i dobowy profil ciśnienia u chorych we wczesnym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek.

Nadciśnienie tętnicze występowało z podobną częstością u chorych z zespołem nerczycowym jak u chorych z białkomoczem mniejszym niż nerczycowy. We wczesnej analizie 74 chorych w początkowym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek stwierdzono nawet istotnie większą częstość nadciśnienia u chorych z zespołem nerczycowym niż u chorych z mniejszym nasileniem białkomoczu [2]. Podobnie w innych badaniach stwierdzono częste występowanie nadciśnienia u chorych z zespołem nerczycowym [18]. Obecnie uważa się, na podstawie licznych wyników badań doświadczalnych i klinicznych, że utrzymujące się prawidłowe ciśnienie tętnicze lub występowanie nadciśnienia wiąże się z różnymi mechanizmami wywołującymi zwiększoną reabsorpcję sodu i wody w nerkach u chorych z zespołem nerczycowym [19]. U części z nich hipoalbuminemia wywołana dużą utratą białka w moczu powoduje zwiększenie przechodzenia sodu i wody z przestrzeni śródnaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej, co prowadzi do hipowolemii z następowym pobudzeniem wydalania wazopresyny, stymulacją układu renina-angiotensyna-aldosteron i znacznym nasileniem aktywności współ-

czulnego układu nerwowego. Czynniki te sprzyjają zwiększonej reabsorpcji sodu i wody w nerkach, co przeciwdziała nasileniu się hipowolemii, i jednocześnie działają kurcząco na naczynia, umożliwiając utrzymywanie prawidłowego ciśnienia tętniczego. Można przypuszczać, że mechanizmy te działają u badanych przez autorów chorych z zespołem nerczycowym i prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Natomiast u części chorych z zespołem nerczycowym stwierdza się prawidłową lub zwiększoną objętość wewnątrznaczyniową, której towarzyszy prawidłowa lub zmniejszona aktywność reninowa osocza i prawidłowe lub zmniejszone stężenie aldosteronu [18, 20]. U takich chorych przyjmuje się, że zwiększone zwrotne wchłanianie sodu i wody w nerkach jest pierwotnym zjawiskiem wewnątrznerkowym, niezależnym od czynników układowych [19]. Zwiększone zatrzymywanie sodu i wody przez nerki powoduje hiperwolemie, która sprzyja ujawnieniu się nadciśnienia tętniczego. Prawdopodobnie do tej grupy można zaliczyć badanych przez autorów chorych z zespołem nerczycowym i nadciśnieniem tętniczym. Można przypuszczać, że u tych chorych dodatkowym czynnikiem pobudzającym nerwy nerkowe i aktywującym układ współczulny, prowadzącym do zaburzonego rytmu dobowego ciśnienia tętniczego, jest zwiększenie ciśnienia śródnerkowego. Choć omówione odmienne podstawowe mechanizmy retencji sodu i wody mogą tłumaczyć różnice w wysokości ciśnienia tętniczego u chorych z zespołem nerczycowym, to wiadomo, że liczne inne czynniki wpływają zarówno na wydalanie sodu i wody, jak i na ciśnienie tętnicze w chorobach nerek. Pomijając wielkość filtracji kłębuszkowej, która u badanych chorych była nieznacznie zmniejszona, do czynników tych zalicza się: zmiany w fizycznych siłach działających na cewki nefronów, podaż sodu w diecie, układ renina-angiotensyna-aldosteron, nieosmotyczną stymulację wydzielania wazopresyny, peptydy natriuretyczne, nasilenie aktywacji współczulnego układu nerwowego i inne (w tym genetyczną predyspozycję do rozwoju nadciśnienia tętniczego). Działanie tych czynników może determinować wysokość ciśnienia tętniczego u chorych na przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek zarówno z zespołem nerczycowym, jak i z białkomoczem mniejszym niż nerczycowy, przy czym dodatkowym elementem modulującym procesy reabsorpcji sodu może być rodzaj i nasilenie uszkodzenia nerek [19]. U badanych chorych identyfikacja tych czynników była niemożliwa. Nie było także możliwości przeprowadzenia badań mikroneurograficznych. Można jedynie podejrzewać, że u chorych z zachowanym rytmem dobowym ciśnienia tętniczego pobudzenie współczul-

nego układu nerwowego było mniej nasilone. Nie stwierdzono jednak istotnie wolniejszej czynności serca w tej grupie chorych. Przyspieszona czynność serca jest stosunkowo mało czułym wskaźnikiem przewlekłej aktywacji układu współczulnego. Również średnie ciśnienie tętnicze w nocy nie było istotnie wyższe u chorych z zaburzonym rytmem dobowym ciśnienia niż u chorych z zachowanym rytmem, chociaż różnica średnich wynosiła 5,7 mm Hg (prawdopodobieństwo istotności $p < 0,2$), co przy większej liczbie badanych mogłoby okazać się istotne statystycznie.

Podsumowując, w niniejszej pracy uzupełniono nieliczne wcześniejsze obserwacje, że zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego występuje często u chorych we wczesnym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek (w badanym materiale u 70% chorych). Nowym spostrzeżeniem, wymagającym potwierdzenia, jest częste występowanie zaburzonego dobowego rytmu ciśnienia tętniczego u chorych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Na podstawie danych z piśmiennictwa przyjmuje się, że zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego u chorych we wczesnym stadium przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek jest spowodowany wzmożoną aktywnością współczulnego układu nerwowego, co zasługuje na obiektywną weryfikację i wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach. Wobec doniesień, że zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego wiąże się z nasilonym rozwojem powikłań narządowych nadciśnienia w leczonych zachowawczo chorobach nerek [11, 21] oraz z szybszą progresją upośledzenia czynności nerek u chorych z różnymi nefropatiami [22–24], prawdopodobnie jest uzasadnione postępowanie przeciwdziałające temu zaburzeniu. W piśmiennictwie sugeruje się, obok stosowania leków hamujących aktywność układu współczulnego, także podawanie małych dawek diuretyku lub inhibitora konwertazy angiotensyny przed snem [25]. Dotychczas nie ma doniesień o skuteczności takiego postępowania, a także o jego celowości u chorych bez nadciśnienia tętniczego. Prawdopodobnie dlatego panuje opinia, że jest zbyt wcześnie, aby zalecać powszechne stosowanie leków sympatykolytycznych u chorych z upośledzoną czynnością nerek spowodowaną ich przewlekłą chorobą [17].

Wnioski

1. U większości chorych we wczesnym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek występuje zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego, który na podstawie danych z piśmiennictwa można wiązać przyczynowo ze wzmożoną aktywnością współczulnego układu nerwowego.

2. Zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego występuje zarówno u chorych na przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek z zespołem nerczycowym, jak i u osób z mniejszym białkomoczem oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym i z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Wstęp Zaburzony dobowy rytm ciśnienia tętniczego jest czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Dotychczas nie badano rytmu dobowego u chorych we wczesnym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek.

Materiał i metody U nieleczonych 23 chorych we wczesnym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek z klirensem kreatyniny powyżej 75 ml/min/1,73 m² przeprowadzono całodobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM).

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, gdy średnie ciśnienie w ciągu dnia wynosiło powyżej 131/85 mm Hg, a zaburzony dobowy rytm ciśnienia tętniczego (*non-dipping*) rozpoznawano, gdy względne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w nocy było mniejsze niż 10% w porównaniu z ciśnieniem w ciągu dnia.

Wyniki Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 3 spośród 10 chorych z zespołem nerczycowym i u 5 spośród 13 chorych z mniejszym białkomoczem. Zaburzony rytm dobowy ciśnienia stwierdzono u 16 spośród 23 badanych chorych (70%), z podobną częstością u chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i u chorych z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w wybranych parametrach charakteryzujących ciśnienie tętnicze i jego rytm dobowy między chorymi z zespołem nerczycowym i chorymi z mniej nasilonym białkomoczem. Porównanie podobnych parametrów między grupami *dippers* i *non-dippers* również nie wykazało istotnych różnic.

Wnioski Uzyskane wyniki wskazują, że u większości chorych we wczesnym okresie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek występuje zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego, który można wiązać ze wzmożoną aktywnością współczulnego układu nerwowego.

słowa kluczowe: ciśnienie tętnicze, rytm dobowy, pierwotne przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, wczesne stadium

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 1, strony 7–14.

Piśmiennictwo

- 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
- Łochyńska K., Oko A., Pawlaczyk K., Krupa D., Simachowicz A., Czekalski S. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego we wczesnym okresie kłębuszkowego zapalenia nerek. *Nefrol. i Dial. Pol.* 2002 (w druku).
- Czekalski S. Metaboliczne i niemetaliczne czynniki ryzyka progresji niewydolności nerek. *Nefrol. i Dial. Pol.* 2001; 5 (supl. 1): 15–16.
- Verdecchia P., Porcellati C., Shillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Battistelli M. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
- Erturk S., Erturk A.E., Ates K. i wsp. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 2050–2054.
- Hansen H.P., Rosing P., Tarnow L. i wsp. Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1996; 50: 579–585.
- Cuspidi C., Lonati L., Sampieri L., Micher I., Macca G., Rocanova J.I., Salerno M., Fusi V., Leonetti G., Zanchetti A. Prevalence of target organ damage in treated hypertensive patients: different impact of clinic and ambulatory blood pressure control. *J. Hypertens.* 2000; 18: 803–809.
- Mancia G., Sega R., Bravi C., De Vito G., Valagussa F., Cesana G. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1337–1380.
- Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M., Gatteschi C., Benemio G., Boldrini F., Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536.
- Farmer C.K., Goldsmith D.J., Cox J. i wsp. An investigation of the effect of advancing uremia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2301–2307.
- Stefański A., Schmidt K.G., Waldherr R., Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1996; 50: 1321–1326.
- Lake C.R., Chernow B., Goldstein D.S. i wsp. Plasma catecholamine level in normal subjects and in patients with secondary hypertension. *Fed. Proc.* 1984; 43: 52–56.
- Converse R.L., Jacobson T.N., Totto R.D. i wsp. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 1912–1918.
- Rahman S.N., Abraham W.T., Van Putten V.J. i wsp. Increased norepinephrine secretion in patients with the nephrotic syndrome and normal glomerular filtration rates: Evidence for primary sympathetic activation. *Am. J. Nephrol.* 1993; 13: 266–270.
- Czekalski S., Pawlaczyk K. Znaczenie hamowania nadmiernej aktywności układu współczulnego w chorobach nerek. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2002; CVII: 339–344.
- Doroszewski W., Sulikowska B., Manitus J. Nerki a autonomiczny układ nerwowy w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 195–203.
- Rump L.C., Amann K., Orth S., Ritz E. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1735–1738.

18. Meltzer J.I., Keim H.J., Laragh J.H. i wsp. Nephrotic syndrome: Vasoconstriction and hypervolemic types indication by renin-sodium profiling. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 688–695.
19. Abraham W.T., Schrier R.W. Renal sodium excretion, edematous disorders and diuretic use. W: Schier R.W. (red.) *Renal and electrolyte disorders*. Wyd. 6. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia 1997: 72–129.
20. Geers A.B., Koomans H.A., Boer P. i wsp. Plasma and blood volumes in the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 34: 170–175.
21. Tucker B., Fabbian F., Giles M. i wsp. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 724–728.
22. Timio M., Venauzi S., Lolli S. i wsp. „Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin. Nephrol.* 1995; 43: 382–387.
23. Farmer C.K., Goldsmith D.J., Quin J.D. i wsp. Progression of diabetic nephropathy — is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 635–639.
24. Csilyk B., Kovacs T., Wagner L., Vass T., Nagy J. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 86–90.
25. Pickering T.G., Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr. Op. Nephrol. Hypertens.* 2001; 10: 611–616.