

УДК 577.175.532+611.61+611.1

А. Ж. Карабаева, А. М. Есаян, И. Г. Каюков, В. Л. Эмануэль, М. И. Кадинская

ВЛИЯНИЕ СПИРОНОЛАКТОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Пациенты с почечной недостаточностью (ПН), в особенности в ее терминальной стадии, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, что значительно сокращает продолжительность их жизни [1]. Проспективные исследования среди пациентов с умеренным нарушением функции почек показали, что снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [2, 3]. Снижение почечной функции характеризуется закономерной гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет особую роль в регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток меди. Этот эффект реализуется через синтез главного эффектора данной системы, мощного вазоконстриктора ангиотензина II (А II), в образовании которого, как известно, ключевое значение имеет ангиотензинпревращающий фермент, присутствующий в эндотелиальных клетках, что обеспечивает образование А II на поверхности эндотелия. Мощное вазоконстрикторное действие А II реализуется стимуляцией специфических рецепторов, локализованных на эндотелиальных и гладкомышечных клетках (что приводит к гиперпродукции мощного вазоконстриктора эндотелина-1 и ингибитора активатора-плазминогена 1-го типа PAI-1). Кроме того, А II усиливает апоптоз эндотелиоцитов и вызывает миграцию и пролиферацию гладких миоцитов, что имеет большое значение в сосудистом ремоделировании. Вышеуказанные изменения приводят к состоянию хронической активации эндотелия, трансформирующейся в дальнейшем в дисфункцию эндотелия (ДЭ). Непременным условием развития ДЭ является гиперактивация РААС.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях ДЭ сопровождалась повышением уровня PAI-1, фактора Виллебранда, клеточных молекул адгезии, изменением эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов предплечья в ответ на стимуляцию ацетилхолином, наличием сужений артерий сетчатки [4-7].

Важным аспектом является участие эндотелия в гемостазиологических реакциях. С одной стороны, в клетках эндотелия синтезируются такие факторы гемостаза, как тканевой активатор плазминогена (t-PA), PAI-1, тканевой фактор, тромбомодулин, рецепторы плазмينا, активаторов плазминогена [8], с другой, эндотелий предоставляет свою поверхность для многих процессов.

Гиперактивация РААС влечет за собой закономерную гиперпродукцию минерал-кортикоидного гормона альдостерона. В настоящее время альдостерон рассматривается (как в совокупности с А II, так и самостоятельно) в качестве основного фактора,

© А. Ж. Карабаева, А. М. Есаян, И. Г. Каюков, В. Л. Эмануэль, М. И. Кадинская, 2007

определяющего повреждение почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [9-11]. Свое действие альдостерон оказывает через стимуляцию специфических минералкортикоидных рецепторов (МР). Исследованиями последнего десятилетия идентифицированы, помимо классических эпителиальных, и неэпителиальные МР, рецепторы, локализованные в миокарде, сосудах, центральной нервной системе [12]. Именно с воздействием на эти неэпителиальные МР связано воздействие альдостерона на патологию сердечно-сосудистой системы. С целью коррекции указанных нарушений пациентам с ХБП к стандартной терапии добавляют блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон. Как показано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RALES Mortality Trial [13], обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных, леченных спиронолактоном, по сравнению с контрольной группой. Смертность от всех причин в группе больных, находившихся на лечении спиронолактоном, была на 27 % ниже, чем среди больных, получавших плацебо (95 %-ный доверительный интервал от 14 до 37 %; $p = 0,0001$). Смертность от сердечных причин снизилась на 31 %, общее число госпитализаций — примерно на 17 %, а госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) — примерно на 36 %. Общее число случаев смерти и госпитализаций при добавлении спиронолактона уменьшилось приблизительно на 22 % ($p < 0,0002$).

Проведены также исследования, изучающие применение спиронолактона у пациентов на хроническом гемодиализе, согласно которым у пациентов с олигоанурией допустимо применение малых доз спиронолактона без риска получения значимой гиперкалиемии. Малые дозы препарата, не оказывая значительного влияния на уровень калия, способствуют блокированию неблагоприятных эффектов альдостерона в неэпителиальных тканях [14, 15]. Однако работы эти немногочисленны и выполнены на небольшом числе пациентов, остаются неуточненными механизмы влияния альдостерона на течение ХБП и ее осложнений у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих лечение программным гемодиализом. В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка влияния терапии спиронолактоном на уровень альдостерона крови, состояние функции эндотелия и систему гемостаза у больных с ХБП V стадии на программном гемодиализе.

Методы исследования. Нами обследовано 83 пациента ($n = 83$) с ХБП V стадии (анурия), получающих лечение программным гемодиализом. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, большинство больных (66,3 %) страдают различными формами хронического гломерулонефрита (ХГН). Средняя длительность терапии гемодиализом составила $7,8 \pm 0,5$ года. Из 83 пациентов у 67 (80,7 %) течение основного заболевания осложнилось развитием артериальной гипертензии. При этом средняя длительность гипертензии составила $13,3 \pm 1$

Таблица 1

Контингент обследованных пациентов ($n=83$)

Диагноз	Число больных	Возраст, лет	М/Ж
ХГН	55	48 ± 2	28/27
ПН	9	43 ± 5	8/1
Сахарный диабет	4	42 ± 4	1/3
Поликистоз почек	11	50 ± 3	4/7
ГБ	4	49 ± 1	2/2

год. У обследованных пациентов определялись концентрация альдостерона плазмы (КАП, иммуноферментный анализ), уровень РАИ-1 (метод хромогенных субстратов), t-РА и эндотелина-1 (иммуноферментный анализ), оценка морфофункциональной активации и агрегации тромбоцитов при микроскопии фиксированных глютаральдегидом тромбоцитов, концентрации фибриногена по Клауссу, активности АТ-III (метод хромогенных субстратов), уровня D-димера (метод латексной агглютинации) до и после 6-месячного курса терапии спиронолактоном

в дозе 25 мг/сут на фоне терапии ингибиторами АПФ, диуретиками, Р-блокаторами. Забор венозной крови для измерения указанных показателей производился утром до сеанса гемодиализа. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Различия признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Сравнительная оценка указанных параметров представлена в табл. 2. Как видно из данных таблицы, у всех больных исходно имелось значительное повышение уровня альдостерона крови до $478 \pm 99,96$ пг/мл, РАI-1 до $5,69 \pm 0,24$ Ег/мл, эндотелина-1 до $0,63 \pm 0,09$ фмоль/мл, значения t-РА были в пределах нормы ($5,03 \pm 0,3$ нг/мл). При исследовании системы гемостаза выявлена активация тромбоцитарного звена: повышение суммы активных форм тромбоцитов и увеличение числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, за счет образования внутрисосудистых агрегатов малого размера ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых лиц, повышение концентрации фибриногена ($p < 0,05$), значения АТ-III находились на нижней границе референтных величин, 30 % больных имели повышенный уровень D-димера. На фоне терапии спиронолактоном отмечено достоверное снижение уровня альдостерона до $346,45 \pm 58,1$ пг/мл ($p < 0,001$), достоверное снижение активности маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1 до $0,23 \pm 0,03$ фмоль/мл ($p = 0,002$), РАI-1 до $3,06 \pm 0,25$ Ег/мл ($p < 0,001$); повышение уровня t-РА до $5,64 \pm 0,3$ нг/мл. Достоверных изменений в показателях гемостаза после лечения спиронолактоном не обнаружено. Корреляционный анализ позволил выявить достоверную отрицательную взаимосвязь КАП с возрастом пациентов ($r = -0,31$; $p = 0,006$) и достоверную взаимосвязь между уровнем РАI-1 и длительностью АГ ($r=0,28$; $p = 0,024$).

Таблица 2

Показатели КАП, РАI-1, t-РА, эндотелина-1 и активности тромбоцитов у пациентов до и после лечения спиронолактоном, $M \pm m$

Показатель	Норма	До терапии спиронолактоном	После 6-мес. терапии спиронолактоном	Достоверность различий (p)
КАП, пг/мл	160	$478,0 \pm 99,96$	$346,45 \pm 58,1$	$< 0,001$
РАI-1, Ед./мл	3,5	$5,69 \pm 0,24$	$3,06 \pm 0,25$	$< 0,001$
t-РА, нг/мл	1-12	$5,03 \pm 0,3$	$5,64 \pm 0,3$	$< 0,01$
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,26 \pm 0,05$	$0,63 \pm 0,09$	$0,23 \pm 0,03$	0,002
Сумма активных форм тромбоцитов	7,9-17,7	$22,1 \pm 3,99$	$20,5 \pm 4,25$	$>0,05$
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты	6,1-7,4	$9,6 \pm 2,99$	$8,7 \pm 3,47$	$>0,05$
Концентрация фибриногена, г/л	1,8-3,5	$4,3 \pm 0,59$	$3,9 \pm 0,6$	$>0,05$
АТ-III, %	75-125	$87,1 \pm 7,55$	$84,2 \pm 8,1$	$>0,05$

Обсуждение. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с V стадией ХБП показатели КАП, РАI-1, эндотелина-1 значительно выше нормальных величин. Показатели t-РА находятся в пределах нормальных значений. При исследовании системы гемостаза у больных выявлена активация тромбоцитарного звена: достоверно повышена сумма активных форм тромбоцитов и увеличено число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, за счет образования внутрисосудистых агрегатов малого размера, повышена концентрация фибриногена, значения АТ-III находятся на нижней границе референтных величин, 30 % больных имели повышенный уровень D-димера. Это согласуется с представлениями о существенной роли РААС и дисфункции эндотелия в прогрессировании повреждений почек.

Патогенетическая роль альдостерона в развитии почечных и кардиальных повреждений установлена в многочисленных экспериментальных клинических исследованиях [9, 11, 16, 17]. Показано, что адrenaлэктомия замедляет прогрессирование нефропатии у крыс с частичным удалением почечной ткани несмотря на адекватную заместительную терапию глюкокортикоидами, а введение альдостерона и соли как интактным крысам [18], так и животным с односторонней нефрэктомией [19, 20] способствовало развитию гипертензии, протеинурии, гломерулярных и тубулоинтерстициальных повреждений в виде фиброза и аккумуляции коллагена в интерстиции [21]. Кроме того, введение экзогенного альдостерона препятствовало реализации ренопротекторного эффекта блокады А II у спонтанно гипертензивных крыс с частичной аблацией почечной паренхимы [22] и у крыс линии SHRSP [23]. Как полагают в настоящее время, альдостерон проявляет прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей. Более того, данный стероидный гормон участвует в процессе фиброгенеза за счет прямого воздействия на соответствующие рецепторы, локализованные в цитозоле сосудистых фибробластов [9].

Другим механизмом, с помощью которого альдостерон вызывает повреждение органов-мишеней, включая миокард и почки, может быть его воздействие на систему активаторов плазминогена. Этот эффект РААС является одним из основных путей защиты от развития интраваскулярного тромбоза и играет важную роль в ремоделировании сосудов и тканей. Внутрисосудистый баланс в фибринолитическом звене системы гемостаза в значительной мере определяется конкурирующим воздействием активаторов плазминогена и его ингибиторов, наиболее важными из которых являются РАI-1 и t-РА. Активаторы и ингибиторы плазминогена локально синтезируются в сосудистом эндотелии. Гиперпродукция альдостерона ведет к усилению экспрессии РАI-1. Это содействует подавлению системы фибринолиза и развитию повреждений микроциркуляторного русла [10, 24, 25], что в конечном итоге способствует альтерации и фиброзированию тканей.

Одним из важных механизмов развития и прогрессирования повреждений миокарда и сосудов является развитие дисфункции эндотелия. Альдостерон, увеличивая экспрессию РАI-1 в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, клетках проксимального тубулярного эпителия и мезангиальных клетках, способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [26, 27].

Результаты нашего исследования выявили достоверное снижение уровня альдостерона, РАI-1, эндотелина-1 и достоверное повышение уровня t-РА после приема спиронолактона. Достоверных изменений в показателях гемостаза после лечения спиронолактоном не установлено.

Развитие и прогрессирование хронической болезни почек ассоциируется со сложными изменениями различных компонентов РААС. При этом результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтверждают, что альдостерон является независимым фактором развития и прогрессирования почечных и сердечно-сосудяных осложнений у пациентов с ХБП. Дисфункции эндотелия, нарушения в фибринолитической системе и системе гемостаза способствуют повышенному риску развития сосудистых катастроф у пациентов с ХБП, однако требуется дальнейшее уточнение их роли в данных процессах. Терапия спиронолактоном, блокируя неблагоприятные эффекты альдостерона, приводит к улучшению функционального состояния эндотелия и показателей фибринолитической системы.

Summary

Karabaeva A. Zh., Esaian A. M., Kaukov I. G., Emanuel V. L., Kadinskaya M. I. The effects of spironolactone on haemostasis and endothelial function in maintenance hemodialysis patients.

The aim of study was to assess the effects of spironolactone therapy on plasma aldosterone (PA) level, endothelial function and haemostasis in maintenance haemodialysis patients. In 83 patients have been investigated the levels of PA, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA), endothelin-1 and parameters of haemostasis (platelet activation and aggregation, level of D-dimer and antitrombin-III—AT-III) before and after 6-months spironolactone therapy (25 mg daily). After 6-months spironolactone treatment mean PA level decreased from $478 \pm 99,96$ to $346,45 \pm 58,1$ pg/mL ($p=0,009$), endothelin-1 — from $0,63 \pm 0,09$ to $0,23 \pm 0,03$ ($p=0,002$), PAI-1 — from $5,69 \pm 0,24$ to $3,06 \pm 0,25$ U/ml ($p < 0,001$), while the t-PA levels increased from $5,03 \pm 0,3$ up to $5,64 \pm 0,3$ ng/ml. There were no significant changes in haemostasi parameters.

Conclusions: 6-months treatment with spironolactone improves endothelial dysfunction in hemo-dialysis patient, however haemostasis disturbances remained unchanged.

Key words: hemodialysis, endothelial dysfunction, haemostasis, spironolactone.

Литература

1. Collins A. J., Schuling L., Ma J. Z., Herzog C. H. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients // Amer. J. Kidney. Dis. 2001. Vol. 38. P. S26-S29.
2. Schillaci G., Reboldi G., Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. P. 886-891.
3. Garg A.X., Clark F. C., Haynes R. B., House A.A. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I // Kidney Int. 2002. Vol. 61. P. 1486-1494.
4. Weyer C., Yudkin J. S., Stehouwer C. D. et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians // Atherosclerosis. 2002. Vol. 161. P. 233-242.
5. Festa A., D'Agostino R., Jr., Tracy R. P., Haffner S. M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // Diabetes. 2002. Vol. 51. P. 1131-1137.
6. Meigs J. B., Hu F. B., Rifai N., Manson J. E. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus // JAMA. 2004. Vol. 291. P. 1978-1986.
7. Rossi R., Cioni E., Nuzzo A. et al. Endothelial-dependent vasodilation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmenopausal women // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. P. 702-707.
8. Widlansky M. E., Gokce N., Keaney J. F., Jr., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. P. 1149-1160.
9. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives // Intern. Med. 2001. Vol. 40. N 7. P. 573-583.
10. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol. 18. P. 1984-1992.
11. Weber K. T. Aldosterone in congestive heart failure // New Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 1689-1697.
12. Fuller P. J., Young M. J. Mechanisms of mineralocorticoid action // Hypertension. 2005. Vol. 46. P. 1227-1246.
13. Pitt B., Zannad F., Remme W. J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // New Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 709-717.
14. Gross E., Rothstein M., Dombek S., Juknis H. I. Effect of Spironolactone on Blood Pressure and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Oligo-Anuric Hemodialysis Patients // Amer. J. Kidney. Dis. 2005. Vol. 46. N 1. P. 94-101.
15. Saudan P., Mach F., Perneger Th. et al. Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol. 18. P. 2359-2363.

16. Arima S., Kohagura K., Xu H. L. et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation // J. Amer. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. P. 2253-2255.
17. Norris K., Vaughn C. The role of rennin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2003. Vol. 1. N 1. P. 51-63.
18. Nishiyama A., Yao L., Nagai Y et al. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats // Hypertension. 2004. Vol. 43. P. 841-848.
19. Blasi E. R., Rocha R., Rudolph A. E. et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 1791-1800.
20. Peng H., Carretero O.A., Rajj L. et al. Antifibrotic effects of N-acetyl-seryl-aspartyl-Lysyl- proline on the heart and kidney in aldosterone-salt hypertensive rats // Hypertension. 2001. Vol. 37. P. 794-800.
21. Nishiyama A., Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade // J. Pharmacol. Sci. 2006. Vol. 1. P. 9-16.
22. Greene E. L., Kren S., Hostetter T. H. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 98. P. 1063-1068.
23. Rocha R., Chander P. N., Khanna K. et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats // Hypertension. 1998. Vol. 31. P. 451-458.
24. Brown N. J., Kim K-S., Chen Y-Q. et al. Synergistic Effect of Adrenal Steroids and Angiotensin II on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Production // J. Clin. Endocrinol. and Metab. 2000. Vol. 85. N 1. P. 336-344.
25. Connell J. M. C., Davies E. The new biology of aldosterone // J. Endocrinol. 2005. Vol. 186. P. 1-20.
26. Cases A., Bragulat E., Serradell M. et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure // Nephrologia. 2003. Vol. 23. P. 42-51.
27. Landray M. J. et al. Inflammation, Endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study // Am- er. J. Kidney Dis. 2004. Vol. 43. P. 244-253.

Статья принята к печати 20 июня 2007 г.

