

© А.Ж.Карабаева, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, М.М.Тимофеев, О.В.Волкова, А.Д.Христенко, 2007
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-08]:577.175.532+611.018.74

А.Ж. Карабаева, А.М. Есаян, И.Г. Каюков, М.М. Тимофеев, О.В. Волкова, А.Д. Христенко

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СПИРОНОЛАКТОНОМ НА УРОВЕНЬ АЛЬДОСТЕРОНА И ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.Zh. Karabaeva, A.M. Essaian, I.G. Kayukov, M.M. Timofeev, O.V. Volkova, A.D. Khristenko

THE INFLUENCE OF SPIRONOLACTONE THERAPY ON THE LEVEL OF ALDOSTERONE AND DYSFUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN PROGRAMMED HEMODIALYSIS PATIENTS

Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, городская клиническая больница № 15, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить влияние терапии спиронолактоном на уровень альдостерона крови и состояние функции эндотелия у больных с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии на программном гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 83 пациента с ХБП V стадии на программном гемодиализе. Проведено определение уровня альдостерона в плазме крови, оценка функционального состояния эндотелия с помощью биохимических маркеров – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), тканевого активатора плазминогена (t-PA), эндотелина-1 до и после 6-месячного курса терапии спиронолактоном. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У всех больных исходно имелось значительное повышение уровня альдостерона плазмы крови – 478 ± 99.96 пг/мл (норма – до 160 пг/мл). На фоне терапии спиронолактоном отмечено достоверное снижение уровня альдостерона до 346.45 ± 58.1 пг/мл ($p=0.009$), достоверное снижение активности маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1 с 0.63 ± 0.09 фмоль/мл до 0.23 ± 0.03 ($p=0.002$), PAI-1 с 5.69 ± 0.24 до 3.06 ± 0.25 У/мл ($p<0.001$); повышение уровня t-PA с 5.03 ± 0.3 до 5.64 ± 0.3 нг/мл. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** терапия спиронолактоном у больных на программном гемодиализе приводит к снижению уровня альдостерона крови и улучшению состояния эндотелиальной функции.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, эндотелиальная дисфункция, альдостерон, спиронолактон.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the influence of spironolactone therapy on the level of blood aldosterone and state of the epithelium functioning in program hemodialysis patients with V stage chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** In examination of 83 program hemodialysis patients with V stage CKD the following parameters were studied: the level of blood plasma aldosterone, the functional state of the epithelium assessed using biochemical markers - 1 type plasminogen activator inhibitor (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA), endothelin-1 before and after a 6-month course of spironolactone therapy. **RESULTS.** All the patients initially had a considerably elevated level of blood aldosterone - 478 ± 99.96 pg/ml (norm – up to 160pg/ml). Against the background of spironolactone therapy a considerably decreased level of aldosterone to 346.45 ± 58.1 pg/ml ($p=0.009$) was noted and a considerably decreased activity of the endothelium dysfunction markers: endothelin-1 from 0.63 ± 0.09 fmol/ml to 0.23 ± 0.03 ($p=0.002$), PAI-1 from 5.69 ± 0.24 to 3.06 ± 0.25 U/ml ($p<0.001$); elevated level of t-PA from 5.03 ± 0.3 to 5.64 ± 0.3 ng/ml. **CONCLUSION.** The spironolactone therapy in program hemodialysis patients results in lower level of aldosterone in blood and better state of the endothelial function.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, endothelial dysfunction, spironolactone.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, получающие лечение программным гемодиализом, 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 ассо-

циируется 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 мидии. Этот эффект реализуется через гиперпродукцию альдостерона и ангиотензина II (А II).

В настоящее время альдостерон рассматривается (как в совокупности с А II, так и самостоятельно) в качестве основного фактора, определяющего повреждение почек и сердечно-сосудистой системы [4–6]. Свое действие альдостерон оказывает через стимуляцию специфических минерал-кортикоидных рецепторов (МР). Исследованиями последнего десятилетия идентифицированы, помимо классических эпителиальных, и неэпителиальные МР, локализованные в миокарде, сосудах, центральной нервной системе [7]. Именно с воздействием на эти неэпителиальные МР связано воздействие альдостерона на патологию сердечно-сосудистой системы.

В образовании А II, как известно, ключевую роль играет ангиотензин I-превращающий фермент (АПФ), присутствующий в эндотелиальных клетках, что обеспечивает образование А II на поверхности эндотелия. Выраженное вазоконстрикторное действие А II реализуется стимуляцией специфических рецепторов, локализованных на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что приводит к гиперпродукции мощного вазоконстриктора эндотелина-1 и главного ингибитора фибринолитической системы 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 которой также является гиперактивация РААС.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях ДЭ оценивалась поднятыми плазменными уровнями PAI-1, фактора Виллебранда, клеточных молекул адгезии, изменением эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов предплечья в ответ на стимуляцию ацетилхолином, либо наличием сужений артерий сетчатки [8–11].

С целью коррекции указанных нарушений пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) к стандартной терапии добавляют блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон. Как показано в рандомизированное плацебо-контролируемое исследование RALES Mortality Trial [12], обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных, леченных спиронолактоном, по сравнению с контрольной группой. Смертность от всех причин в группе больных, леченных спиронолактоном, была на 27% ниже, чем среди больных, получавших плацебо (95%-й доверительный интервал от 14 до 37%; $P=0,0001$). Смертность от сер-

дечных причин снизилась на 31%, общее число госпитализаций – примерно на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН – примерно на 36%. Общее число случаев смерти и госпитализаций при добавлении спиронолактона уменьшилось примерно 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 [13, 14]. Однако исследования 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 и состояние функции эндотелия у больных с ХБП V стадии на программном гемодиализе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 83 пациента с ХБП V стадии, получающих лечение программным гемодиализом. Характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство больных (66,3%) страдает различными формами хронического гломерулонефрита. Средняя длительность терапии гемодиализом составила $7,8 \pm 0,5$ лет. Из 83 пациентов у 67 (80,7%) течение основного заболевания осложнилось развитием артериальной гипертензии. При этом средняя длительность гипертензии составила $13,3 \pm 1$ лет. У обследованных определялись концентрация альдостерона плазмы (КАП, иммуноферментный анализ), уровень PAI-1 (метод хромогенных субстратов), t-PA и эндотелина-1 (иммуноферментный анализ) до и после 6-месячного курса терапии спиронолактоном в дозе

Таблица 1
Контингент обследованных (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

Таблица 2

Уровни КАП, РАI-1, t-РА, эндотелина-1 до и после лечения спиронолактоном, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Норма	До терапии спиронолактоном	После 6-мес терапии спиронолактоном	Достоверность различий (p)
КАП, пг/мл	до 160	478,0 ± 99,96	346,45 ± 58,1	p = 0,009
РАI-1, U/мл	до 3,5	5,69 ± 0,24	3,06 ± 0,25	p < 0,001
t-РА, нг/мл	1-12	5,03 ± 0,3	5,64 ± 0,3	p < 0,01
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,26±0,05	0,63 ± 0,09	0,23 ± 0,03	p = 0,002

25 мг/сут на фоне терапии ингибиторами АПФ и β-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

Сравнительная оценка указанных параметров представлена в табл. 2. Как видно из данных таблицы, у всех больных исходно имелось значительное повышение уровня КАП до $478 \pm 99,96$ пг/мл, РАI-1 до $5,69 \pm 0,24$ U/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). На фоне терапии спиронолактоном отмечено достоверное снижение КАП до $346,45 \pm 58,1$ пг/мл ($p = 0,009$), достоверное снижение активности маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1 до $0,23 \pm 0,03$ фмоль/мл ($p = 0,002$), РАI-1 до $3,06 \pm 0,25$ U/мл ($p < 0,001$); повышение уровня t-РА до $5,64 \pm 0,3$ нг/мл. 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 ($r = 0,28$, $p = 0,024$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с V стадией ХБП показатели КАП, РАI-1, эндотелина-1 значительно выше нормальных величин. Уровни t-РА находились в пределах нормальных величин. Наши результаты согласуются 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 [4, 6, 15, 16]. Показано, что адреналэктомия замедляет прогрессирование нефропатии у крыс с частичным удалением почечной ткани, несмотря на адекватную заместительную терапию глюкокортикоидами, а введение альдостерона и соли как интактным крысам [17], так и животным

с односторонней нефрэктомией [18, 19] способствовало развитию гипертензии, протеинурии, гломерулярных и тубулоинтерстициальных повреждений в виде фиброза и аккумуляции коллагена в интерстиции [20]. Кроме того, введение экзогенного альдостерона препятствовало реализации ренопротекторного эффекта блокады А II у спонтанно гипертензивных крыс с частичной аблацией почечной паренхимы [21] и у крыс линии SHRSP [22]. Как полагают в настоящее время, альдостерон проявляет прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей. Более того, данный минералкортикоидный гормон участвует в процессе фиброгенеза за счет прямого воздействия на соответствующие рецепторы, локализованные в цитозоле сосудистых фибробластов [4].

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 фибринолитический баланс 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 [5, 23, 24], 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 [25, 26].

Результаты нашего исследования выявили достоверное снижение уровня альдостерона, РАI-1, эндотелина-1 и достоверное повышение уровня t-РА после 6-месячной терапии спиронолактоном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП. Дисфункции эндотелия и нарушения в фибринолитической системе способствуют повышенному риску развития сосудистых катастроф у пациентов с ХБП, однако уточнение их роли в этих процессах требует дальнейшего изучения. Терапия спиронолактоном, блокируя неблагоприятные эффекты альдостерона, приводит к улучшению функционального состояния эндотелия и фибринолитической системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Collins AJ, Schuling L, Ma JZ, Herzog CH. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S26 – S29
- Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161:886–891
- Garg AX, Clark FC, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002; 61:1486–1494
- Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. *Intern Med* 2001; 40(7): 573–583
- Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18(10): 1984–1992
- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689 – 1697
- Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227–1246
- Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 233–242
- Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. 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; 51: 1131–1137
- Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004; 291: 1978–1986
- 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; 28: 702–707
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717
- Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of Spironolactone on Blood Pressure and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Oligo-Anuric Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1): 94–101
- Saudan P, Mach F, Perneger Th et al. Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2359–2363
- Arima S, Kohagura K, Xu HL et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2253–2255
- Norris K, Vaughn C. The role of rennin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1 (1): 51–63
- 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; 43: 841–848
- Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791–1800
- Peng H, Carretero OA, Raji L et al. Antifibrotic effects of N-acetyl-seryl-aspartyl-Lysyl-proline on the heart and kidney in aldosterone-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 794–800
- Nishiyama A, Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *J Pharmacol Sci* 2006; 1: 9–16
- Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063–1068
- Rocha R, Chander PN, Khanna K et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 451–458
- Brown NJ, Kim K-S, Chen Y-Q et al. Synergistic Effect of Adrenal Steroids and Angiotensin II on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Production1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85 (1): 336–344
- Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *Journal of Endocrinology* 2005; 186: 1–20
- Cases A, Bragulat E, Serradell M et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Nephrologia* 2003; 23(4): 42–51
- Landray MJ, Wheeler DC et al. Inflammation, Endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (2): 244–253

Поступила в редакцию 21.02.2007 г.

Принята в печать 07.06.2007 г.