

# Нов подход към блокадата на ренин-ангиотензин-алдостероновата система: антихипертензивен и ренопротективен ефект на минералкортикоидните рецепторни блокери

Ролята на ангиотензин II за развитието на артериална хипертония и нефропатия е добре известна, а потискането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система води до антихипертензивни и ренопротективни ефекти. Все повече данни показват, че и алдостерон, освен ангиотензин II, участва в патогенезата на хипертонията и нефропатията. Благоприятните ефекти на блокерите на минералкортикоидните рецептори по отношение на тези заболявания са независими от ефектите на инхибиторите на ренин-ангиотензиновата система (РАС). Приложението на минералкортикоидните блокери все повече нараства, не само за лечение на първичен алдостеронизъм, но и при пациенти с резистентна хипертония, при които РАС-инхибиторите не успяват да постигнат контрол над хипертонията. При тези състояния минералкортикоидните блокери показват забележителни резултати. Освен това се наблюдава и намаление на протеинурията под влияние на минералкортикоидните блокери при пациенти с хипертония, лекувани с РАС-инхибитори. Тези ефекти не винаги са зависими от плазменото ниво на алдостерона. Данните показват, че минералкортикоидните блокери осигуряват алтернативен подход в терапията на пациентите с хипертония и бъбречни заболявания на терапия с РАС-инхибитори.

До момента алдостеронът е известен предимно с ролята си на регулатор на електролитния баланс и артериалното налягане чрез активация на минералкортикоидните рецептори в тубулните епителни клетки. Съществуват убедителни данни и за други ефекти на алдостерона, медиирани чрез минералкортикоидните рецептори в сърцето и съдовете. Пациентите с първичен алдостеронизъм, обикновено с много ниски нива на ангиотензин II, имат повишена честота на сърдечно-съдовите заболявания в сравнение с пациентите с есенциална хипертония,<sup>1,2</sup> което показва, че алдостеронът играе важна роля в патогенезата на сърдечно-съдовата болест, независимо от ренин-анги-

отензиновата система (РАС). При някои пациенти плазменото ниво на алдостерона първоначално се понижава при терапия с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), но впоследствие се повишава<sup>3,4</sup> – явление, известно като „феномен на избягването“. Феноменът на избягването може да доведе до развитие на резистентност към антихипертензивната терапия чрез противодействие на антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ). Vombach и Klemmer<sup>4</sup> установяват, че честотата му варира между 10 и 53% при пациентите на терапия с АСЕ-инхибитори или АРБ.

Благоприятни ефекти на мине-

ралкортикоидните блокери върху сърдечно-съдовата болест, независими от ефектите на РАС-инхибиторите, се съобщават и в други проучвания. Проучванията Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)<sup>5</sup> и Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficiency and Survival Study (EPHESUS)<sup>6</sup> показаха, че добавянето на минералкортикоидни блокери към стандартна терапия, включваща АСЕ-инхибитори и АРБ, сигнификантно редуцира заболеваемостта и смъртността при пациентите със сърдечна недостатъчност. Въз основа на резултатите от тези две, както и от други мултицентрови клинични проучвания, много терапевтични ръководства се

за препоръчват прибавянето на минералкортикоидни блокери към РАС-инхибитори за терапията на хипертонията при пациенти със сърдечно-съдова болест.

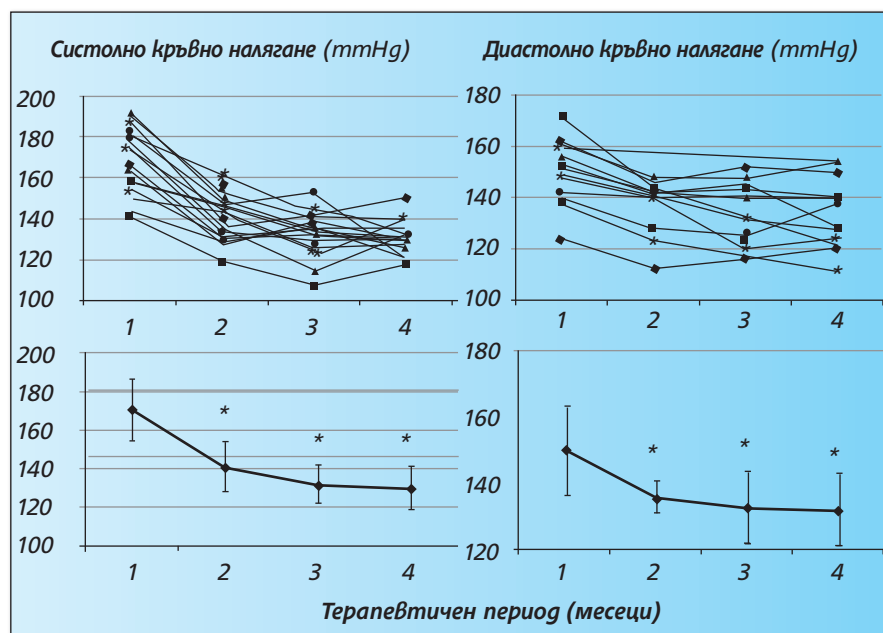
Ролята на алдостерона и минералкортикоидните рецептори в патогенезата на бъбречната болест е демонстрирана в някои по-нови проучвания. Така например честотата на протеинурията или албуминурията е по-висока при пациенти с първичен алдостеронизъм в сравнение с пациенти с есенциална хипертония.<sup>7,8</sup> Съществува положителна корелация между плазменото алдостероново ниво и екскрецията на протеини с урината и обратна зависимост със степента на гломерулна филтрация при хронична бъбречна болест.<sup>9,10</sup> Неселективният минералкортикоиден антагонист спиронолактон има антихипертензивен ефект, подобен на този на АСЕ-инхибитора цилазаприл, но спиронолактон е много по-ефективен от цилазаприл в редуцията на протеинурията при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2.<sup>11</sup> По подобен начин селективният минералкортикоиден блокер еплеренон е по-ефективен в редуцията на албуминурията в сравнение с АСЕ-инхибитора еналаприл при пациенти с хипертония.<sup>12</sup> При по-възрастни пациенти със систолна хипертония еплеренон има антихипертензивен ефект, подобен на този на калциевия антагонист амлодипин. Освен това, еплеренон води до значително по-изразено намаление на отношението уринен албумин/креатинин в сравнение с амлодипин.<sup>13</sup> Добавянето на минералкортикоиден блокер към терапията с АСЕ-инхибитор или АРБ също редуцира албуминурията при пациенти със захарен диабет тип 2 и нефропатия<sup>14</sup> или хронична бъбречна болест.<sup>15-18</sup> Тези данни показват, че минералкортикоидните блокери имат силен ренопротективен ефект по пътя на механизми, различни от промените в артериалното налягане.

### Ефекти на минералкортикоидните блокери върху хипертонията

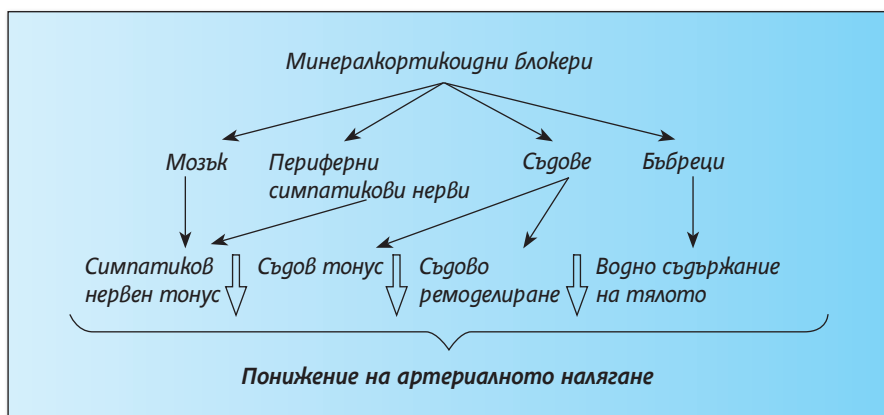
Алдостеронът играе важна роля в развитието на хипертонията при пациентите с първичен алдостеронизъм и при пациентите с есенциална хипертония. Повишеното алдостероново ниво, дори в границите на нормата, повишава риска за развитие на хипертония при лица с нормално артериално налягане.<sup>19</sup> Установено е, че спиронолактон има дозозависим хипотензивен ефект при пациенти с хипертония.<sup>20</sup> Приложението на спиронолактон обаче е ограничено поради високата честота на странични ефекти, особено гинекомастия при мъже, дължаща се на антиандрогенните ефекти на медикамента. Тези странични ефекти на спиронолактон се преодоляват чрез въвеждането на селективния минералкортикоиден блокер еплеренон, който все по-често се прилага при пациенти с резистентна хипертония.<sup>21</sup> В обсервационно проучване, проведено в Япония при пациенти с резистентна хипертония и нормална

бъбречна функция, но с недостатъчен контрол на артериалното налягане с РАС-инхибитори като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни медикаменти, пациентите са лекувани с еплеренон (50 mg дневно) за 6 месеца. На първия месец след прибавянето на еплеренон систолното и диастолното артериално налягане се понижават сигнификантно (съответно с -23 и -10 mmHg) и тези ефекти се задържат по време на периода на проследяване (съответно -31 и -15 mmHg към 6 месеца) (фиг. 1). При тези пациенти не са наблюдавани сериозни странични ефекти, като хиперкалиемия. Тези резултати показват, че еплеренон е ефективен антихипертензивен медикамент при пациенти с есенциална хипертония, лекувани с РАС-блокери, с недобър контрол на артериалната хипертония.

Минералкортикоидните блокери осъществяват антихипертензивния си ефект по няколко механизма. Те могат да предотвратят алдостерон-индуцираната активация на минералкортикоидните рецептори в дисталното и в събирателното



Фиг. 1. Ефекти на еплеренон (50 mg дневно) върху артериалното налягане при японски пациенти с нормални плазмени нива на алдостерон и нормална бъбречна функция, но неефективен контрол на артериалното налягане с РАС-инхибитори (АСЕ-инхибитори и АРБ) в монотерапия или комбинация с други антихипертензивни медикаменти (бета-блокери, калциеви антагонисти и/или диуретици); \* P<0.05



Фиг. 2. Възможни механизми на антихипертензивните ефекти на минералкортикоидните блокери

каналче, което води до натриуреза, калиева реабсорбция и понижаване на обема на телесните течности. Двуседмичната терапия със спиронолактон обаче сигнификантно понижава артериалното налягане при пациенти с олиго- и анурия на хемодиализа,<sup>22</sup> което показва, че антихипертензивният ефект на минералкортикоидните блокери отчасти е медиран от екстраренални пътища, включително ефекти върху симпатиковата нервна система<sup>23-25</sup> и съдовата функция<sup>26-29</sup> (фиг. 2).

### Ефекти на минералкортикоидните блокери върху бъбречната функция

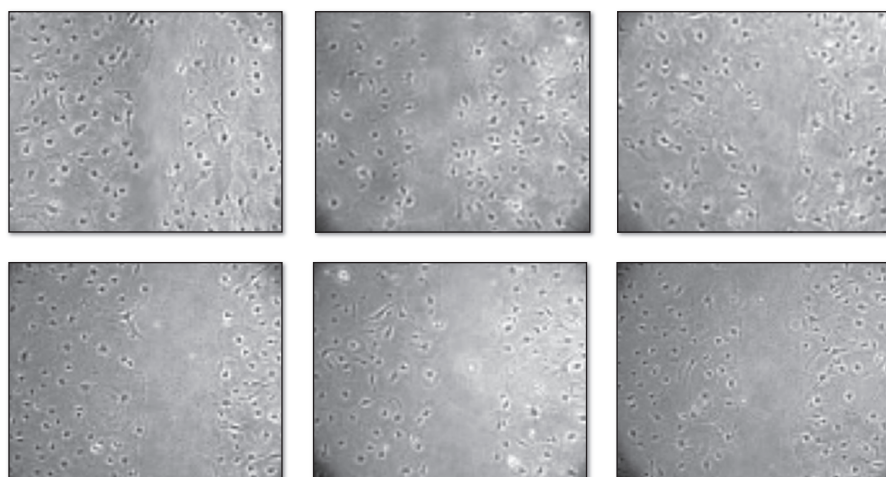
Нови проучвания показаха, че алдостеронът и минералкортикоидните рецептори играят роля в патогенезата на бъбречното увреждане.<sup>30, 31</sup> Vombach et al.<sup>16</sup> в мета-анализа на 15 клинични проучвания – паралелно-групови рандомизирани контролирани проучвания,<sup>18, 32-34</sup> кръстосани рандомизирани контролирани проучвания,<sup>11, 35-37</sup> пилотни проучвания<sup>9, 38</sup> и проучвания със случай-контроли,<sup>15, 17, 39</sup> изследват ефектите на прибавяне на минералкортикоидни блокери към АСЕ-инхибитори и/или АРБ върху протеинурията и риска от хиперкалиемия при пациенти с хронична бъбречна болест. В тези проучвания степента на протеинурията се е по-

нижила с 15–54%, а сигнификантна хипокалиемия е наблюдавана само в едно от осемте рандомизирани контролирани проучвания. При пациентите с хронична бъбречна болест в начален стадий добавянето на минералкортикоидни блокери към АСЕ-инхибиторите и/или АРБ сигнификантно понижава протеинурията с ниска честота на хиперкалиемията. Необходими са обаче допълнителни проучвания, които да оценят отношението риск/полза при пациентите с напреднала хронична бъбречна болест.

Ренопротективните ефекти на минералкортикоидните блокери са демонстрирани при много животински модели,<sup>30, 31</sup> като е установено, че те са независими от промените в нивата на артериалното налягане. Проучвания *in vitro* показаха, че минералкорти-

коидните рецептори се експресират в мезангиалните клетки на гломерула,<sup>40</sup> подоцитите,<sup>41</sup> бъбречните интерстициални фибробласти<sup>42</sup> и проксималните тубулни клетки,<sup>43</sup> които медицрат действието на алдостерона в бъбрека.<sup>6, 7</sup> Тези данни показват, че алдостеронът води до увреждане на бъбречната тъкан чрез активирането на минералкортикоидните рецептори.

Подоцитите контактуват със съседните клетки чрез диафрагмални образувания, изградени от нефрин, подоцин и други молекули.<sup>44, 45</sup> Те са крайната филтрационна бариера, предотвратяваща загубата на плазмени протеини.<sup>44, 45</sup> Nagase et al.<sup>46</sup> доказаха, че еплеренон атенюира загубата на нефрин и експресията на подоцин и редуцира увреждането на подоцитите при плъхове на Dahl. Същите изследователи показаха, че в клетъчна култура подоцитите експресират високи нива на минералкортикоидни рецептори, които медицрат алдостерон-индуцираната експресия на Sgk-1.<sup>41</sup> Бе доказано също, че еплеренон намалява увреждането на подоцитите и степента на протеинурия при плъхове със захарен диабет тип 2.<sup>47</sup> Тези данни показват, че благоприятните ефекти на минералкортикоидните блокери върху протеинурията се постигат



Фиг. 3. Ефекти на алдостерона върху оздравителните процеси на култивирани миши подоцити. Алдостеронът (100 nM) протрахира възстановяването на подоцитите



чрез инхибиране на локалната алдостеронова продукция и активността на минералкортикоидните рецептори на подоцитите. И в двата експеримента не е установено повишение на плазменото ниво на алдостерона.<sup>46, 47</sup> Има съобщения и за алдостерон-независима активация на минералкортикоидните рецептори.<sup>48, 49</sup> Това проучване показва, че хроничната активация на Ras1 директно подобрява минералкортикоидната активност, което се съпровожда от повишена ядрена транслокация на рецепторите.<sup>48</sup> Въпреки тези данни, точният механизъм на алдостерон-зависимото увреждане на подоцитите все още не е напълно установен.

Изследвани са ефектите на алдостерона върху генната експресия на нефрин и подоцин в култура от миши подоцити при приложение на алдостерон. Не е установена обаче промяна в нивата на мРНК на нефрина и подоцина дори при много високи концентрации на алдостерон (0.1–100 nM). От друга страна, алдостеронът значително протрахира възстановяването на подоцитите (фиг. 3). Въпреки че патофизиологичните механизми на тези ефекти все още не са известни, възможно е алдостеронът да уврежда подоцитната функция, което да има отношение към протеинурията. Необходими са допълнителни проучвания за изясняване на тези механизми.

### Заклучение

Въз основа на предклиничните и клиничните данни може да се заключи, че минералкортикоидните блокери са терапевтична алтернатива за пациентите с хипертония и бързично увреждане на терапия с инхибитори на РАС. Необходими са допълнителни проучвания, които да изяснят точните биохимични механизми на тези ефекти на минералкортикоидните блокери.

**Реферирал:**  
Д-р Йоанна Матрцова

### Литература

1. Takeda Y. Genetic alterations in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* 2001; 24:469–474.
2. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1243–1248.
3. Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertens* 2003; 16:781–788.
4. Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:486–492.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
6. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321.
7. Halimi JM, Mimran A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:1801–1802.
8. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:261–266.
9. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:45–51.
10. Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, Lепенies J, Howie AJ, Hughes SV, et al. Increased expression of mineralocorticoid effector mechanisms in kidney biopsies of patients with heavy proteinuria. *Circulation* 2005; 112:1435–1443.
11. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, Levi Z, Kedar Y, Berla M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* 2004; 21:471–475.
12. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS, et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93:990–996.
13. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1021–1026.
14. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41:64–68.
15. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18:44–49.
16. Bombardieri AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:199–211.
17. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001; 345:925–926.
18. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:256–262.
19. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in non-hypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351:33–41.
20. Jeunemaitre X, Chatellier G, Krefft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60:820–825.
21. Takeda Y. Effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist, on clinical and experimental salt-sensitive hypertension. *Hypertens Res* 2009; 32:321–324.
22. 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; 46:94–101.
23. Rahmouni K, Sibug RM, De Kloet ER, Barthelmebs M, Grima M, Imbs JL, et al. Effects of brain mineralocorticoid receptor blockade on blood pressure and renal functions in DOCA-salt hypertension. *Eur J Pharmacol* 2002; 436:207–216.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.