



УДК 616.61-036.12-085:616.12-008.331.1

ЭПЛЕРЕНОН В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

О.А. ЕФРЕМОВА
И.В. АВДЕЕВА
К.В. ЛАДЫГИН
О.А. СТАТИВКО

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: Reizer95@rambler.ru

Данный литературный обзор посвящен месту селективных блокаторов альдостерона в лечении хронической болезни почек при сопутствующей артериальной гипертензии. В статье освещены взаимосвязь артериальной гипертензии и хронической болезни почек, деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе почечного повреждения, место приложения деятельности и эффекты селективных блокаторов альдостерона (в частности, эплеренона). Приведены данные о положительных результатах в экспериментальных исследованиях эплеренона на животных и культуре человеческих эндотелиальных клеток.

Ключевые слова: альдостерон, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, селективные блокаторы альдостерона, хроническая болезнь почек, эплеренон.

По образному выражению N. M. Kaplan, почки являются и жертвой, и виновником артериальной гипертензии (АГ). С одной стороны, высокое артериальное давление является ключевым патогенетическим фактором, способствующим снижению почечной функции, с другой – наличие заболевания почек является одной из распространенных недооцениваемых причин резистентной артериальной гипертензии. Поэтому терапия АГ рассматривается как наиболее важное вмешательство в лечении всех форм хронической болезни почек (ХБП) [2].

Несмотря на усовершенствование лабораторной и инструментальной диагностики, доступность медицинской помощи и проведение скрининговых исследований во многих странах мира, большинство случаев ХБП остаются недиагностированными. Так, в исследовании Wen (2008) с участием почти полумиллиона человек, проходивших стандартный профилактический осмотр, ХБП была выявлена у 12%, причем только 4% из имеющих знали о наличии у них этого заболевания [2].

К сожалению, распространенность ХБП продолжает стремительно увеличиваться во всем мире. По данным последнего общенационального реестра США NHANES (1999-2006), распространенность ХБП I-IV стадий составила 26 млн. человек среди популяции около 200 млн. (постоянных жителей США в возрасте 20 лет и старше); из них ХБП III-IV стадии имели 65,3%. Среди больных АГ распространенность ХБП значительно выше (26% соответственно) по сравнению с лицами, не имеющими данного заболевания (8% соответственно) [2, 5].

Артериальная гипертензия – ведущая причина развития и прогрессирования недиабетической ХБП. Это связано с тем, что мировая популяция в целом становится старше, а возраст является немодифицируемым фактором риска развития АГ и ХБП. Так, повышенные цифры АД (систолического >140 мм.рт.ст., диастолического >90 мм.рт.ст.) сегодня имеют около 1 млрд. человек. К 2025 году это число предположительно увеличится до 1,6 млрд. человек преимущественно за счёт населения развивающихся стран. Для справки: в 1999-2006 гг. распространенность АГ среди взрослого населения США составила 43,4%; в Украине в настоящее время – 31% от взрослого населения (12 млн. человек) [12, 13].

Существует тесная взаимосвязь между АГ и функциональным состоянием почек. Дефект функции почек, заключающийся в недостаточном выведении ионов натрия и воды, считают важнейшим патогенетическим звеном повышения АД [4, 13]. В свою очередь, АГ способствует поражению почек вследствие вазоконстрикции, структурных изменений в почечных артериолах, ишемизации паренхимы, то есть, другими словами, АГ способствует появлению маркеров ХБП.

Стоит напомнить, что на сегодняшний день диагностическими критериями ХБП являются: признаки почечного повреждения, выявленные при лабораторном или инструментальном исследовании, и/или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (таблица).



Таблица

Диагностические критерии ХБП*[10]

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Альбинурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/моль)] Изменения мочевого осадка Канальцевая дисфункция Гистологические изменения Структурные изменения при визуализирующих методах Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²

Примечание: *если они сохраняются более 3 месяцев; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин.

В основе патогенеза повышения АД, связанного с недостаточным выведением ионов натрия и воды, лежит деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Роль активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в прогрессировании ХБП, развитии АГ является ведущей и хорошо изученной. Различные гемодинамические и негемодинамические эффекты РААС, включая повышение системного и интрагломерулярного давления, активацию роста и воспаления в почечных тканях, повышение реабсорбции натрия и мезангиальной проницаемости для макромолекул, принимают участие в прогрессировании заболевания. Показано, что активация РААС в почках происходит преимущественно в участках, которые окружают уже сформированную рубцовую ткань [4].

Основные почечные эффекты РААС реализуются путем регуляции ренальной гемодинамики и скорости гломерулярной фильтрации за счёт вазоконстрикции афферентной и эфферентной артериолы, редукции мезангиума, изменения коэффициента проницаемости фильтрующей мембраны, увеличения канальцевой реабсорбции натрия, влияния на концентрационный механизм, модуляцию ренальной симпатической активности, медиации воспаления, влияния на гипертрофию и гиперплазию, взаимодействия с почечными простагландинами [11].

Одним из основных компонентов РААС является минералкортикоидный гормон – альдостерон, синтезирующийся в клубочковой зоне коры надпочечников, а также в сердце, сосудах и головном мозге из холестерина [12]. В клетках-мишенях гормон взаимодействует с рецепторами, которые могут быть локализованы как в ядре, так и в цитозоле клетки. Образовавшийся комплекс гормон-рецептор взаимодействует с определенным участком ДНК и изменяет скорость транскрипции специфических генов.

Результат действия альдостерона – индукция синтеза: а) белков-транспортёров Na⁺ из просвета канальца в эпителиальную клетку почечного канальца; б) Na,K,-АТФ-азы, обеспечивающей удаление ионов натрия из клетки почечного канальца в межклеточное пространство и переносающей ионы калия из межклеточного пространства в клетку почечного канальца; в) белков-транспортёров ионов калия из клеток почечного канальца в первичную мочу; г) митохондриальных ферментов цикла трикарбоновых кислот, в частности, цитратсинтетазы, стимулирующих образование молекул АТФ, необходимых для активного транспорта ионов [3, 14]. Суммарным биологическим эффектом индуцируемых альдостероном белков является увеличение реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов, что вызывает задержку NaCl в организме, и возрастание экскреции калия. Это и есть один из патогенетических механизмов АГ.

Главным механизмом регуляции синтеза альдостерона служит система ренин-ангиотензин. Ренин – протеолитический фермент, продуцируемый юкстагломерулярными клетками, расположенными вдоль конечной части афферентных артериол, входящих в почечные клубочки. Юкстагломерулярные клетки особенно чувствительны к снижению перфузионного давления в почках. Падение перфузионного давления в приносящих артериолах клубочков, связанное с повышением общего сосудистого сопротивления при высоких цифрах АД, приводит к стимуляции высвобождения ренина.

Субстратом для ренина служит ангиотензиноген. Ангиотензиноген – $\alpha 2$ -глобулин, содержащий более чем 400 аминокислотных остатков. Образование ангиотензиногена происходит в печени и стимулируется глюкокортикоидами и эстрогенами. Ренин гидролизует пептидную связь в молекуле ангиотензиногена и отщепляет N-концевой декапептид (ангиотензин I), не имеющий биологической активности [3].

Под действием ангиотензин-превращающего фермента, выявленного в эндотелиальных клетках, лёгких и плазме крови, с C-конца ангиотензина I удаляются 2 аминокислоты и образуется оксапептид – ангиотензин II. Ангиотензин II, связываясь со специфическими рецепторами, локализованными на поверхности клеток клубочковой зоны коры надпочечников, оказывает стимулирующее действие на продукцию и секрецию альдостерона, который, в свою оче-



редь, вызывает задержку ионов натрия и воды, в результате чего объём жидкости в организме повышается.

Альдостерон оказывает своё специфическое действие через минералкортикоидный рецептор, который экспрессируется в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистальных отделов нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез). Этот эффект реализуется действием альдостерона на классические (эпителиальные) минералкортикоидные рецепторы. К классическим эффектам активации минералкортикоидных рецепторов относится, прежде всего, влияние на водно-электролитный баланс – стимуляция реабсорбции натрия и воды и экскреции калия [8, 14].

В последних годы проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, в результате которых изменилось представление об эффектах альдостерона. Открыты неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, почек и центральной нервной системы. Открыт локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда. Помимо классических, выявлены эффекты альдостерона на неэпителиальные клетки различных органов, включая сосуды. Получены доказательства того, что альдостерон оказывает действие на процесс ремоделирования и усиление формирования коллагена в органах и тканях, оказывает действие на изменение эндотелиальной функции, способствуя прогрессированию почечных поражений [6]. То есть, другими словами, приходится говорить об эндотелиальной дисфункции.

Необходимо сказать, что открытые недавно почечные неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы подразделяются на два типа [6].

Первые (быстрые рецепторы), реализующие негеномные эффекты альдостерона, расположены преимущественно в цитозоли эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [17]. Именно они ответственны за развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение сопротивления резистивных сосудов коры почек [12].

Вторые рецепторы локализуются в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток, гладкомышечных и мезангиальных клеток почечных клубочков [6]. Стимуляция этих рецепторов опосредует геномные (медленные) эффекты альдостерона – повышенную экспрессию мРНК и повышенную продукцию провоспалительных и фиброзирующих факторов. В мезангиальных клетках усиливается образование свободных радикалов, увеличивающих экспрессию генов и выделение хемоаттрактантов, вызывающих инфильтрацию мезангия воспалительными клетками с последующим развитием тромботической микроангиопатии.

Воздействие альдостерона на функцию эндотелия не исчерпывается только влиянием на регуляцию тонуса сосудов. Необходимо сказать, что патогенез эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек имеет многофакторную природу. В качестве основного механизма рассматривается воздействие альдостерона 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 важным из которых являются PAI-1 и t-PA. Активаторы и ингибиторы плазминогена локально синтезируются в сосудистом эндотелии. Гиперпродукция альдостерона ведет к усилению экспрессии PAI-1, что содействует подавлению системы фибринолиза и развитию повреждений микроциркуляторного русла, что в конечном итоге способствует альтерации и фиброзированию тканей. Более того, установлено, что альдостерон способствует усиленной экспрессии PAI-1 в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, клетках проксимального тубулярного эпителия и мезангиальных клетках, что неизбежно влечёт за собой развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [7]. В норме клетки эндотелия обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью [9]. Также повышенный уровень альдостерона ассоциируется с повышением жесткости артерий у больных АГ.

Альдостерон – один из немногих компонентов РААС, на который можно воздействовать лекарственными препаратами, а именно селективными блокаторами рецепторов альдостерона.

Первым селективным блокатором альдостерона, прошедшим III фазу клинических испытаний, оказался эплеренон (эпоксимексренон), представляющий собой 9- α , 11- α эпоксидериват спиронолактона. Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении минералкортикоидных рецепторов, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы. В конечном итоге это и обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении минералкортикоидных рецепторов [1, 16].

Эплеренон связывает минералкортикоидные рецепторы более длительно и сильно, чем их естественный агонист альдостерон, и блокирует их. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата [6]. В послед-

ствии синтез гормона подавляется по принципу отрицательной обратной связи. Хотя сродство эплеренона к минералкортикоидным рецепторам меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении этих рецепторов, по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона. Этим и объясняется его лучшая переносимость и меньшая частота побочных эффектов, по сравнению со спиронолактоном [6]. Такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, при приеме эплеренона встречаются менее чем в 1% случаев [8].

Эплеренон разрушается печенью, период полувыведения препарата – 4–6 часов, активных метаболитов нет. Почками выводится менее 5% препарата. Эплеренон метаболизируется цитохромом CYP3A4, поэтому его концентрация может возрасть при совместном применении с кетоконазолом, эритромицином и верапамилом [1, 6]. Препарат не влияет на другие системы цитохромов, поэтому не требуется корректировка дозировки при совместном приеме эплеренона с лозартаном, амиодароном, метопрололом, симвастатином и другими препаратами. Этот аспект особенно важен для комплексной терапии АГ и ХБП. С белками плазмы крови эплеренон связывается на 50%.

Первым зарегистрированным показанием для назначения эплеренона стала АГ [8]. Также эплеренон можно использовать как дополнение к стандартной терапии (в том числе с применением β -адреноблокаторов) для уменьшения кардиоваскулярного риска и летальности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (ФВ левого желудочка $\leq 40\%$) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Как дополнительная терапия возможен прием препарата при постинфарктной систолической дисфункции левого желудочка [1].

Противопоказаниями к назначению эплеренона являются: уровень калия крови выше 5 ммоль/л, артериальная гипертензия в комбинации с сахарным диабетом II типа при наличии микроальбуминурии, уровень креатинина крови выше 2 мг/дл (177 ммоль/л) у мужчин и 1,8 мг/дл (159 ммоль/л) у женщин или клиренс креатинина ниже 30 мл/мин. Нельзя применять эплеренон совместно с калийсберегающими диуретиками – амилоридом, триамтереном, спиронолактоном. Необходимо учитывать, что при применении эплеренона совместно с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II наблюдается нарастание уровня калия в плазме крови, поэтому у больных с нарушением функций почек эти препараты не рекомендуется комбинировать. При лечении эплереноном может наблюдаться увеличение уровней триглицеридов, общего холестерина, креатинина, а также печеночных трансаминаз. Все эти эффекты зависят от доз препарата. Явлений передозировки не описано. Обычная доза для лечения АГ составляет 50 мг 1–2 раза в сутки, максимальная суточная доза – 200 мг [6].

При применении эплеренона может наблюдаться гиперкалиемия (как озвучивалось выше). Риск гиперкалиемии уменьшают путем исключения полипрагмазии и проведения тщательного мониторинга состояния пациента. Уровень калия в сыворотке крови следует контролировать у всех пациентов в начале лечения и при изменении дозировки. В дальнейшем требуется лишь периодический контроль за уровнем калия [3].

Дозировка препарата подбирается индивидуально в зависимости от степени нарушения почечной функции и тяжести течения сопутствующих заболеваний. Так, при легком нарушении функции почек коррекции начальной дозы не требуется. Рекомендуется периодический контроль уровня калия в сыворотке крови и уже при необходимости коррекция дозы. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) лечение следует начинать с 25 мг через день, доза должна корректироваться согласно уровню калия в сыворотке крови. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью применение эплеренона противопоказано. Необходимо также напомнить, что эплеренон не диализируется при гемодиализе.

Протективное действие эплеренона в отношении органов-мишеней (сердце, почки) было показано в ряде экспериментальных исследований на животных. Проведен ряд экспериментальных исследований по изучению влияния блокаторов альдостероновых рецепторов на основные патогенетические звенья кардиоваскулярной и почечной патологии. R. Rocha и соавт. провели эксперименты на SHRSP крысах, в которых оценено воздействие селективного блокатора альдостерона на течение почечной сосудистой патологии [18].

Так, было изучено влияние эплеренона на почечную экскрецию белка и уровень АД. При назначении эплеренона животным, получающим инфузию альдостерона или ангиотензина II, отмечалось снижение протеинурии (15 мг/день в группе эплеренона и 92 мг/день в контрольной группе, $P < 0,001$) и предупреждалось структурное повреждение почек (2% в группе эплеренона и 40% в контрольной группе, $P < 0,0005$). Уровень АД не имел значительных различий между группами (226 и 234 мм.рт.ст. соответственно), то есть защитные эффекты эплеренона имеют место независимо от неблагоприятных воздействий гипертензии [2, 4, 6].

У соль-чувствительных крыс с тяжелой артериальной гипертензией лечение эплереноном в течение 28 дней значительно уменьшало степень микроальбуминурии и, кроме того,



приводило к снижению титров маркеров воспаления интерлейкинов, отмечалась меньшая выраженность нефросклероза, чем в контроле. Можно предположить, что терапия эплереноном может предотвращать развитие нефропатии при тяжелой артериальной гипертензии [15].

Также было проведено исследование на культуре человеческих эндотелиальных клеток. Терапия эплереноном повышает проницаемость эндотелия, улучшает его эластичность, снижает жесткость за счёт влияния на синтез межклеточного матрикса [4, 8].

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что:

1) артериальная гипертензия – одна из главных причин развития и прогрессирования хронической болезни почек и нефропротекция – ключевой момент в разрыве порочного круга в патогенезе этих заболеваний;

2) открытые неэпителиальные рецепторы альдостерона помогают в понимании сложной и многогранной деятельности РААС, позволяют найти точки приложения селективных блокаторов альдостерона;

3) селективные блокаторы альдостерона, в частности эплеренон, активно участвуют в нефропротекции, уменьшая степень нефросклероза и снижая протеинурию.

Литература

1. Багрий А. Э. Новая возможность комбинированной терапии при тяжелой артериальной гипертензии: эплеренон/ А. Э. Багрий, Е. А. Коваль // Здоров'я України. – 2009. – Тематический номер. – С. 11-13.
2. Бакрис Дж. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия// Здоров'я України. – 2011. – № 3 (256). – С. 26-27.
3. Биохимия: Учеб. для вузов, под ред. Е.Е. Северина. М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2003. – С. 597-604.
4. Визир В. А. Артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа: современное состояние проблемы / В. А. Визир, А. С. Садомов, Е.Г. Овская // Артериальная гипертензия. -2011. – №3. – с. 12-20.
5. Ефремова О. А. Распространенность хронической болезни почек I-III стадий в Белгородской области / О. А. Ефремова, М.С. Свиридова, Л.А. Камышников // Научные Ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». – 2013. – №4 (147). Выпуск 21. – С. 182-186.
6. Карабаева А. Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки // Нефрология. – 2006. – № 1 (10). – С. 25-34.
7. Карабаева А. Ж. Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы на концентрацию альдостерона плазмы, функцию эндотелия. Величину АД и состояние миокарда левого желудочка у больных с хронической болезнью почек/ А. Ж. Карабаева, А. М. Есаян, И. Г. Каюков //Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – выпуск 1 (серия 11). – С. 24-31.
8. Мишуккина Л. О. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона/ Л. О. Мишуккина, Д. А. Затеищikov // Фарматека. – 2007. – № 3 (138). – С. 10-17.
9. Муравлева Л. Е. Гемостаз при хронической болезни почек. Миниобзор / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Ключев //Современные проблемы науки и образования. – 2010. – № 4. – С. 36-42.
10. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Моисеев В. С., Мухин Н. А. – М.: 2013. – http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/
11. Руководство по кардиологии/ Лутай М. И., Братусь В.В., Викторов А. П. и др./Под ред. Коваленко В. Н. – К.: Морисон, 2008. – 1424 с.
12. Сидоренко Б. А. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть I/ Б. А. Сидоренко, А. В. Преображенский, Т. А. Батыралиев, И. В. Першуков, С. А. Махмутходжаев // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 76-83.
13. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба: довідкове видання/Ю. М. Сіренко. – К.: Здоров'я. – 2009. – 240 с.
14. Arima S, Kohagura K, Xu Hl et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation / J Am Soc Nephrol. – 2003. – №14 (9). – P. 2245-2253.
15. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats / Kidney Int. – 2003. – №63. – P. 1791-1800.
16. Delyani J, Myles K, Funder J et al. Eplerenone (SC 66110), a highlyselective aldosterone antagonist / Am J Hypertens. – 1998. – №11. – P. 94A.
17. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmuller C et al. Human endothelium: target for aldosterone. / Hypertension. – 2004. – №43 (5). – P. 952-957.
18. Rocha R, Chander P, Zuckerman A et al. Role of mineralocorticoids in renal injury in stroke-prone hypertensive rats / Hypertension. – 1998. – №32. – P. 598.



EPLERENONE IN THE TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH CONCOMITANT HYPERTENSION (REVIEW)

O.A. EFREMOVA
I.V. AVDEEVA
K.V. LADYGIN
O.A. STATIVKO

*Belgorod National
Research University*

e-mail: Reizer95@rambler.ru

This literature review on the place of the selective aldosterone blockers in the treatment of chronic kidney disease in patients with concomitant hypertension were dedicated. The article shows the relationship of hypertension and chronic kidney disease, the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of kidney damage, place of application activity and the effects of selective aldosterone blockers (eplerenone). It is shown that the positive results of experimental studies of eplerenone on animals and cultured human endothelial cells.

Keywords: aldosterone, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, blockers selective aldosterone, chronic kidney disease, eplerenone.