

© И.В.Зарипова, А.М.Есаян, А.Н.Нимгирова, И.Г.Каюков, 2011  
УДК 616.61-008.64-036.92:577.175.532

*И.В. Зарипова<sup>1</sup>, А.М. Есаян<sup>1</sup>, А.Н. Нимгирова<sup>1</sup>, И.Г. Каюков<sup>1,2</sup>*

## ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НА ФОНЕ «ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ» И «ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ» ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НА ПОСТОЯННОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*I.V. Zaripova, A.M. Essaian, A.N. Nimgirova, I.G. Kauykov*

## DYNAMICS OF SERUM POTASSIUM CONCENTRATION DURING «TRIPLE-COMPONENT» AND «DUAL-COMPONENT» PHARMACOLOGICAL BLOCKADE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS ON THE MAINTENANCE HEMODIALYSIS

<sup>1</sup>Кафедра нефрологии и диализа, <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Проверка безопасности применения «трехкомпонентной» (лизиноприл, валсартан, спиронолактон) схемы фармакологического подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на постоянном диализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы две группы сравнения. Первая включала 36 пациентов, получавших трехкомпонентную схему блокады РААС в течение 6 мес. Вторая (35 пациентов) получала «двухкомпонентную» схему (лизиноприл, валсартан) в те же сроки наблюдения. В обеих группах была измерена концентрация калия в сыворотке крови ( $K_{\text{сыв}}$ ) через 3 и 6 мес от начала исследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Отмечены клинически несущественные изменения уровня калия сыворотки ( $K_{\text{сыв}}$ ) во время наблюдения. Переносимость обеих схем была удовлетворительной. Побочных негативных эффектов от проводимой терапии не наблюдалось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение комбинированной блокады РААС (спиронолактон, лизиноприл, валсартан или лизиноприл, валсартан) не оказывает существенного влияния на уровень калия в сыворотке крови у пациентов с ТПН, получающих лечение ПГ. Это позволяет продолжить оценку эффективности кардиопротективного действия изученных схем блокады РААС у таких больных.

**Ключевые слова:** терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, концентрация калия в сыворотке крови, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

### ABSTRACT

**THE AIM.** To assess the safety and tolerability of management with dual-component (lisinopril, and valsartan) and «triple-component» (lisinopril, valsartan, and spironolactone) pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with end stage renal disease treated with maintenance hemodialysis (MHD). **PATIENTS AND METHODS.** Patients was into the two groups: Group 1 (36 patients) receiving the «triple-component» scheme of RAAS blockade, and Group 2 (35 patients) received the «dual-component» therapy (lisinopril, valsartan). The duration of treatment period was 6 months. In both groups serum potassium concentration (SK) has been measured after 3 and 6 months of treatment. **RESULTS.** There were no clinically significant changes of SK in both groups during the entire period of treatment. Tolerability of both schemes was good. Nobody of patients experienced any side effects during the trial. **CONCLUSIONS.** Management with combined RAAS blockade (lyzinopril, valsartan, and spironolacton or lyzinopril, and valsartan) in MHD patients doesn't induce hyperkalemia. It allows to continuing the investigation of cardioprotective efficacy of dual or triple blockade of RAAS in MHD patients.

**Key words:** end stage renal disease, hemodialysis, serum potassium, renin-angiotensin-aldosterone system.

### ВВЕДЕНИЕ

Развитие и прогрессирование кардиоваскулярной и почечной патологии тесно взаимосвязано. При

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д.17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, нефрокорпус, тел. (812) 346-39-26, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

этом формируется своеобразная патогенетическая общность – кардиоренальный континуум [1]. В рамках данного континуума повреждения почек, сердца и кровеносных сосудов определяются рядом факторов. Одним из важнейших из них является ренин-ангиотензин-альдостероновая система

(РААС). Из компонентов РААС, наряду с ангиотензином II (АнгII), существенное повреждающее действие на почки и сердечно-сосудистую систему оказывает альдостерон (Альд) [2,3]. Существуют множество доказательств того, что этот минералкортикоид индуцирует оксидативный стресс, воспаление и фиброз, вызывая, таким образом, кардиоваскулярные и почечные повреждения [4,5]. Такое повреждающее действие Альд на сердечно-сосудистую систему и почки является прямым. Оно реализуется через неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы («неклассические минералкортикоидные рецепторы» – нкМР), локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, почек и центральной нервной системы [6,7].

В формировании кардиоваскулярных повреждений и артериальной гипертензии (АГ) необходимо учитывать и непрямые эффекты Альд. Последние осуществляются через «классический» эпителиальный минералкортикоидный рецептор (кМР), расположенный под базальной мембраной главных клеток связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок. Взаимодействие Альд с кМР, в конечном итоге, сопровождается нарастанием тубулярной реабсорбции натрия и воды в обмен на усиление секреции калия [7]. Ретенция натрия и воды, в свою очередь, способствует формированию АГ по объемно-зависимому механизму и увеличивает объемную нагрузку на сердце [7].

В настоящее время существуют множество весьма убедительных доказательств того, что применение средств, подавляющих активность РААС и действующих на разные компоненты этой системы за счет различных механизмов: прямой ингибитор ренина – алискирен, ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы AT<sub>1</sub> рецепторов Анг II (БРА), блокаторы МР-рецепторов (БМР, спиронолактон, эплеренон), оказывает отчетливое кардио- и нефропротективное действие как у больных с хронической болезнью почек, так и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такие эффекты наблюдаются в отношении представителей отдельных фармакологических групп этих препаратов и обычно усиливаются при их различных сочетаниях.

Среди пациентов с патологией почек, требующей серьезной кардиопротекции, особую группу составляют больные в 5-й стадии ХБП (терминальная почечная недостаточность – ТПН), получающие лечение постоянным гемодиализом (ПГ). Дело в том, что у таких пациентов в возрасте 45–55 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 65 раз выше, чем в общей популяции [8]. В возрасте 20–30 лет она в 500 раз превышает «возраст-

ную норму» и достигает такой же величины, как у 70–80-летних людей, не имеющих явной почечной патологии [9–11].

Среди неплохо зарекомендовавших себя кардиопротекторов из обширного семейства блокаторов РААС у пациентов на ПГ последнее время внимание привлекает спиронолактон, оказывающий существенное позитивное влияние на ремоделирование сердца [12]. Существенно, что у таких больных мало вероятно проявление гиперкалиемического действия спиронолактона, реализующегося через эпителиальные кМР почек. Гиперкалиемия иногда может стать практически непреодолимой преградой для использования БМР или других блокаторов РААС у пациентов с умеренной и средней степенью выраженности ренальной дисфункции. У больных, получающих лечение ПГ, практически отсутствует субстрат для развития гиперкалиемического за счет воздействия спиронолактона на почки. Однако считается с возможностью нарастания гиперкалиемии у таких пациентов при назначении БМР все же приходится, из-за возможных изменений транспорта натрия и калия в кишечнике в данной ситуации [7].

Отдельный вопрос представляет собой использование МБР в сочетании с блокаторами РААС из других групп. Дело в том, что ни иАПФ, ни сартаны не подавляют полностью биосинтез альдостерона из-за развития «феномена ускользания» [13]. У пациентов на ГД уровень Альд в плазме крови весьма вариабелен, но в среднем он оказывается очень высоким [12]. При этом не исключено, что такие концентрации, в какой-то мере, могут способствовать увеличению кишечной экскреции калия. Изолированное назначение спиронолактона или сочетание его с ингибитором АПФ или сартаном больным с 5-й стадией ХБП, находящимся на ПГ, обычно не приводило к заметному нарастанию уровня калия в сыворотке [12]. Что же произойдет с концентрацией калия во внеклеточной жидкости у диализных больных при длительном комбинированном применении иАПФ, БРА и спиронолактона – требует специальной проверки.

В данной связи целью настоящей работы была проверка безопасности сравнительно продолжительного использования «трехкомпонентной» (иАПФ, БРА, спиронолактон) схемы подавления РААС у пациентов на ПГ, прежде всего, с позиций изменений концентрации калия в сыворотке крови.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было первоначально включено 80 пациентов, получающих лечение ПГ в течение не менее 3 мес до включения в разработку.

Таблица 1  
**Число обследованных больных с различными нозологическими диагнозами**

Диагноз	Группы наблюдения	
	Первая	Вторая
Гломеруллопатии	28	25
Диабетическая нефропатия	1	1
Подагра	-	2
Поликистоз почек	3	3
Амилоидоз	1	2
СКВ, волчаночный нефрит	-	1
Хронический пиелонефрит	3	1
Всего	36	35

ПГ проводился на базе отделения гемодиализа Калининградской областной клинической больницы на аппаратах фирм «Fresenius» (Германия) и «Gambra» (Швеция) три раза в неделю с длительностью сеанса 4–4,5 ч.

Участники исследования были рандомизированы с учетом пола в соотношении 1:1 на две группы. Первая (опытная) группа получала терапию из трех препаратов («трехкомпонентная» блокада РААС), блокирующих РААС на разных уровнях и за счет различных механизмов действия: иАПФ (лизиноприл – Диротон, Gedeon Richter, Венгрия, как правило, 10 мг/сут), БРА (валсартан – Диован, Novartis Pharma, Швейцария, в дозе 40–160 мг/сут), БМР (спиронолактон – Верошпирон, Gedeon Richter, Венгрия, 25 мг/сут). Пациентам из второй группы назначались только лизиноприл в сочетании с валсартаном («двухкомпонентная» блокада РААС) в тех же дозах, что и в опытной выборке.

Больные обеих групп получали также препараты эритропоэтина, железа, активных форм витамина D<sub>3</sub>. По показаниям назначались фосфат-связывающие средства, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов.

Все участники исследования давали собственноручно подписанное Информированное Согласие на участие в нем. Разрешение на проведение ра-

боты и дальнейший контроль за ее проведением выполнялись Этическим Комитетом Калининградской областной клинической больницы.

Больные находились под постоянным наблюдением врачей отделения гемодиализа. Раз в 3 мес у всех выполнялось определение рутинных клинико-лабораторных и клинико-биохимических исследований сыворотки крови, в том числе измерение концентрации калия в сыворотке ( $K_{\text{сыв}}$ ) с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов.

Длительность наблюдения в обеих группах составила 6 мес. В первой группе завершили исследование 36 участников, во второй – 35. Причинами выхода из исследования были летальные исходы, перевод на трансплантацию почки, переезд на другое место жительства, нерегулярный прием препаратов, несоблюдение рекомендаций по режиму и т.д. Ни в одном случае исследование не было прекращено из-за развития осложнений или появления плохой переносимости блокаторов РААС.

К окончанию исследования первая группа включала 27 мужчин и 9 женщин, вторая – 24 мужчины и 11 женщин. В опытной и контрольной группах средний ( $X \pm SD$ ) возраст ( $45,4 \pm 11,9$  и  $44,9 \pm 10,6$  года,  $P=0,859$  соответственно) и длительность пребывания на ПГ ( $2,4 \pm 1,25$  и  $2,6 \pm 1,78$  года,  $P=0,549$  соответственно) достоверно не различались. В обеих группах основной причиной ТПН были гломерулярные заболевания (табл. 1). Остальные нозологические формы почечной патологии встречались, по сути, в единичных случаях (см. табл. 1).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием современных прикладных пакетов компьютерных программ. Все данные представлены как среднее арифметическое ( $X$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ). При статистической обработке применялись t-критерий Стьюдента для сопряженных и независимых совокупностей и коэффициент линейной корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 2

### Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л, $X \pm SD$ ) у обследованных больных

Группы наблюдения	Сроки наблюдения			P		
	Исходно(1)	3 мес(2)	6 мес(3)	(1)–(2)	(1)–(3)	(2)–(3)
	До диализа					
Первая (n=36)	5,4 $\pm$ 0,64	5,5 $\pm$ 0,41	5,4 $\pm$ 0,57	0,308	0,699	0,532
Вторая (n=35)	5,2 $\pm$ 0,81	5,1 $\pm$ 0,72	5,0 $\pm$ 0,64	0,50	0,196	0,50
P между группами	0,182	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	-	-	-
После диализа						
Первая (n=36)	3,4 $\pm$ 0,31	3,5 $\pm$ 0,38	3,5 $\pm$ 0,40	<b>0,006</b>	<b>0,045</b>	0,878
Вторая (n=35)	3,1 $\pm$ 0,51	3,1 $\pm$ 0,39	3,4 $\pm$ 0,39	0,846	<b>0,015</b>	<b>0,006</b>
P между группами	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	0,07	-	-	-

До включения в исследование средние значения  $K_{\text{сыв}}$  до процедуры гемодиализа в первой группе были несколько выше, чем во второй, но эти различия оказались статистически не достоверны (табл. 2). Тем не менее, через 3 и 6 мес наблюдения уровни концентрации калия в сыворотке крови в опытной выборке уже статистически значимо превышали таковые в контроле (см. табл. 2). Однако при со-

Таблица 3

**Коэффициенты линейной корреляции между значениями концентрации калия в сыворотке крови в первой группе больных (n=36)**

Коррелируемые показатели	Исходно до диализа	Исходно после диализа	3 мес до диализа	3 мес после диализа	6 мес до диализа	6 мес после диализа
Исходно до диализа	-	<b>r=0,5200</b> <b>P=0,001</b>	<b>r=0,3900</b> <b>P=0,019</b>	r=-0,1297 P=0,451	<b>r=0,3677</b> <b>P=0,027</b>	r=0,1947 P=0,255
Исходно после диализа	<b>r=0,5200</b> <b>P=0,001</b>	-	r=0,0699 P=0,686	<b>r=0,6222</b> <b>P=0,000</b>	r=0,0307 P=0,859	<b>r=0,4287</b> <b>P=0,009</b>
3 мес до диализа	<b>r=0,3900</b> <b>P=0,019</b>	r=0,0699 P=0,686	-	r=0,1586 P=0,356	r=0,3258 P=0,052	<b>r=-0,3358</b> <b>P=0,045</b>
3 мес после диализа	r=-0,1297 P=0,451	<b>r=0,6222</b> <b>P=0,000</b>	r=0,1586 P=0,356	-	r=-0,1640 P=0,339	r=0,0295 P=0,865
6 мес до диализа	<b>r=0,3677</b> <b>P=0,027</b>	r=0,0307 P=0,859	r=0,3258 P=0,052	r=-0,1640 P=0,339	-	<b>r=0,3761</b> <b>P=0,024</b>
6 мес после диализа	r=0,1947 P=0,255	<b>r=0,4287</b> <b>P=0,009</b>	<b>r=-0,3358</b> <b>P=0,045</b>	r=0,0295 P=0,865	<b>r=0,3761</b> <b>P=0,024</b>	-

поставлении показателей  $K_{\text{сыв}}$  в первой группе на этих сроках с исходными значениями данного параметра сколь-нибудь отчетливых отличий не наблюдалось (t-критерий Стьюдента для парных сравнений, см. табл. 2). Во второй выборке также не зафиксировано достоверных изменений  $K_{\text{сыв}}$  за время наблюдения (см. табл. 2). Последиализный уровень сывороточного калия у больных с «трехкомпонентной» блокадой РААС, как исходно, так и через 3 мес был несколько выше, чем в контроле (см. табл. 2). При этом в первой группе его величины через 3 и 6 мес статистически значимо превышали первоначальный уровень  $K_{\text{сыв}}$  (см. табл. 2). Во второй выборке средняя концентрация калия в сыворотке крови в конце исследования была достоверно больше, чем исходная, или выявленная через 3 мес (см. табл. 2).

Обратим внимание, что колебания  $K_{\text{сыв}}$  у больных с «трехкомпонентной» блокадой РААС в процессе наблюдения были, хотя и в ряде случаев статистически значимы, но крайне малы по абсолютной величине (практически составляли менее

0,1 ммоль/л). Статистическую достоверность здесь удалось выявить за счет критерия Стьюдента для парных сравнений, который в значительной мере ослабляет влияние дисперсии признака в каждой из сравниваемых совокупностей. С клинических позиций, такие изменения уровня калия в сыворотке крови, безусловно, следует признать несущественными.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты навели на мысль, что уровень калия в сыворотке крови в изученных когортах пациентов мало зависит от характера блокады РААС. Скорее он определяется индивидуальными особенностями, присущими конкретным индивидуумам, составивших группы сравнения. Действительно, проведение линейного корреляционного анализа показало, что в первой выборке наблюдается статистически достоверная прямая связь между исходной додиализной концентрацией калия и ее уровнями через 3 и 6 мес наблюдения (табл. 3). Кроме того, обнаружена значимая

Таблица 4

**Коэффициенты линейной корреляции между значениями концентрации калия в сыворотке крови во второй группе больных (n=35)**

Коррелируемые показатели	Исходно до диализа	Исходно после диализа	3 мес до диализа	3 мес после диализа	6 мес до диализа	6 мес после диализа
Исходно до диализа	-	<b>r=0,6717</b> <b>P=0,000</b>	r=0,1660 P=0,341	r=0,1002 P=0,567	r=0,1045 P=0,550	r=0,1266 P=0,469
Исходно после диализа	<b>r=0,6717</b> <b>P=0,000</b>	-	r=-0,2869 P=0,095	r=0,1038 P=0,553	r=0,1055 P=0,546	r=-0,0002 P=0,999
3 мес до диализа	r=0,1660 P=0,341	r=-0,2869 P=0,095	-	<b>r=0,5997</b> <b>P=0,000</b>	r=0,1394 P=0,425	r=-0,0226 P=0,897
3 мес после диализа	r=0,1002 P=0,567	r=0,1038 P=0,553	<b>r=0,5997</b> <b>P=0,000</b>	-	r=0,1416 P=0,417	r=0,0913 P=0,602
6 мес до диализа	r=0,1045 P=0,550	r=0,1055 P=0,546	r=0,1394 P=0,425	r=0,1416 P=0,417	-	<b>r=0,4688</b> <b>P=0,005</b>
6 мес после диализа	r=-0,1266 P=0,469	r=-0,0002 P=0,999	r=-0,0226 P=0,897	r=0,0913 P=0,602	<b>r=0,4688</b> <b>P=0,005</b>	-



позитивная зависимость между исходными до- и последиализными величинами  $K_{\text{сыв}}$  (см. табл. 3).

В пользу предположения о преимущественном значении индивидуальных особенностей гомеостаза калия у пациентов на ПГ, получающих различные блокаторы РААС, может свидетельствовать и выявление значимых прямых корреляций между до- и последиализными величинами  $K_{\text{сыв}}$ , как исходно, так и через 3 и 6 мес наблюдения (табл. 4).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты дают основания полагать, что применение комбинированной терапии блокаторами РААС (спиронолактон, лизиноприл, валсартан) не оказывает существенного влияния на уровень концентрации калия в сыворотке крови у пациентов с ТПН, получающих лечение ПГ. Эти данные, наряду с отсутствием других возможных побочных эффектов от изученной схемы назначения блокаторов РААС, позволяют продолжить ее оценку в плане эффективности кардиопротективного действия у таких больных.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3): 7-15
2. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18(10): 1984-1992
3. Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease: smoke and fire. *Circulation* 2006; 114: 2572-2574
4. Nishiyama A, Hasegawa K, Diah S, Hitomi HJ. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: mineralocorticoid-receptor blockers exert antihypertensive and renoprotective effects independently of the renin-angiotensin system. *Pharmacol Sci* 2010;113(4):310-314
5. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010;31(6):541-550
6. Takeda Y, Yoneda T, Demura M et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000; 141 : 1901-1904
7. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246
8. Zocalli C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 50-54
9. Folley RN, Parfrey PS, Sarnac MJ. Epidemiology of cardiovascular diseases in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 16-23
10. Волгина ГВ, Перепечных ЮВ, Бикбов БТ и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2000; 2(4): 252-259
11. Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 965-969
12. Карабаева АД. *Альдостерон как фактор прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек*. Автореф. дисс. ... д-ра мед наук. СПб., 2008; 36
13. Pitt B. «Escape» of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: Implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 145-149

Поступила в редакцию 08.02.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.