

Wpływ małej dawki spironolaktonu na stężenie troponiny T w surowicy oraz wskaźniki zapalenia i stanu układu sercowo-naczyniowego u chorych przewlekle hemodializowanych

Jolanta FIJAŁKOWSKA-MORAWSKA¹

Iwona KOZAK-MICHAŁOWSKA²

Anna KUMOR²

Michał NOWICKI¹

¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek
Kierownik: Prof. dr med. Michał Nowicki

²Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: Prof. dr med. Mirosława Pietruczuk

Słowa kluczowe:

- antagoniści aldosteronu
- hemodializoterapia
- ryzyko sercowo-naczyniowe
- stan zapalny

Key words:

- aldosterone blockade
- hemodialysis
- cardiovascular risk
- inflammation

Aldosteron podawany w małej dawce zmniejsza śmiertelność u chorych z niewydolnością serca. Chociaż takie leczenie może być także skuteczne w przypadku chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, doświadczenia kliniczne w jego stosowaniu w tej populacji są bardzo ograniczone z uwagi na obawy przed wystąpieniem hiperkalemii. Trzy niewielkie badania kliniczne wykazały, że podawanie tego leku może być bezpieczne w starannie dobranych przypadkach chorych przewlekle dializowanych, chociaż do tej pory nie przebadano wpływu takiej terapii na układ sercowo-naczyniowy. Celem badania była ocena wpływu małej dawki spironolaktonu na stężenia potasu w surowicy i wskaźniki biochemiczne stanu zapalnego (białko C-reaktywne), subklinicznego uszkodzenia mięśnia sercowego (troponina T) i miażdżycy (homocysteina). Do badania zakwalifikowano 12 chorych przewlekle hemodializowanych bez epizodów ciężkiej hiperkalemii w przeszłości (6K, 6M, średni czas dializoterapii 81 ± 91 miesięcy). Żaden z chorych nie był leczony przewlekle inhibitorem konwertazy. Podczas badania chorych otrzymywali przez pierwsze 2 tygodnie 12,5 mg spironolaktonu na dobę a przez kolejne 4 tygodnie 25 mg tego leku na dobę. Następnie lek odstawiono i chorych obserwowano przez kolejne 4 tygodnie. Krew dla oznaczenia stężenia w surowicy elektrolitów, lipidów, mocznika, kreatyniny, hsCRP, troponiny T i całkowitej homocysteiny pobrano przed podaniem leku, po 2., 4. i 6. tygodniach jego stosowania i po 4 tygodniach od jego odstawienia. W czasie leczenia (po 2., 4. i 6. tygodniach) obserwowano istotny wzrost stężenia potasu w surowicy ($p < 0,001$), a następnie spadek po odstawieniu leku ($p < 0,05$). Nie obserwowano wzrostów stężenia potasu ponad 6,5 mmol/l. Stężenie CRP w surowicy nie zmieniło się w czasie badania. Nie obserwowano też zmian stężenia troponiny T i homocysteiny w surowicy. Podobnie nie wykazano zmian stężenia lipidów i parametrów adekwatności dializoterapii. Na podstawie wyników badań wnioskujemy, że leczenie małą dawką spironolaktonu nie wpływa istotnie na zastępcze, biochemiczne wskaźniki chorób sercowo-naczyniowych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 235-238)

Influence of low-dose spironolactone on serum troponin T, markers of inflammation and cardiovascular status in chronic hemodialysis patients

Low-dose aldosterone blockade reduces mortality in patients with heart failure. Although an aldosterone receptor antagonist spironolactone could be also effective in patients with end-stage renal disease, the clinical experience with its use in this setting is limited because of a risk of hyperkalemia. Three recent small studies have found that low-dose spironolactone may be safe in carefully selected chronic dialysis patients but the potential beneficial effects of such therapy on the cardiovascular system have not been investigated. Our aim was to study the effect of a low-dose spironolactone therapy on serum potassium and biochemical markers of inflammation (C-reactive protein), subclinical heart muscle injury (troponin T) and atherosclerosis (homocysteine). Twelve long-term chronic hemodialysis patients without a previous history of severe hyperkalemia were included (6M, 6F, mean time on dialysis 81 ± 91 months). None of the patients was chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. During the study the patients received 12.5 mg of spironolactone daily for the first 2 weeks and then 25 mg daily for the next 4 weeks. The drug was stopped thereafter and the patients observed for another 4 weeks.

Adres do korespondencji:
Prof. dr med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii
Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
90-145 Łódź, ul. Kopcińskiego 22
e-mail: nefro@wp.pl

The blood for serum concentration of electrolytes, lipids, urea, creatinine, hsCRP, troponin T and total homocysteine was taken before and after 2, 4 and 6 weeks of therapy and 4 weeks after its discontinuation. It was found that serum potassium rose significantly after 2, 4 and 6 weeks of therapy ($p < 0.001$ vs baseline in all comparisons), respectively and decreased after it was stopped ($p < 0.05$). No episodes of severe hyperkalemia (serum potassium over 6.5 mmol/l) were observed during the treatment. C-reactive protein levels were unchanged throughout the study. No significant effects of the treatment with spironolactone were also observed in a case of troponin T and homocysteine. No changes in serum lipids or dialysis adequacy parameters were noted. It is concluded that low-dose spironolactone therapy does not seem to influence surrogate biochemical markers of cardiovascular disease. (NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 235-238)

Wprowadzenie

Aldosteron w stanach fizjologii reguluje gospodarkę sodowo-potasową, natomiast w warunkach patologii może m.in. pobudzać procesy przebudowy i włóknienia w obrębie serca i naczyń. Z tego też względu można założyć, że hamowanie działania tego hormonu może być w wielu stanach chorobowych korzystne dla stanu układu sercowo-naczyniowego [3,7].

W roku 1999 w badaniu RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) wykazano, że małe dawki antagonistów aldosteronu (25-50 mg spironolaktonu na dobę codziennie lub tylko w dniach dializ) obniżają śmiertelność u chorych z niewydolnością serca [6,11]. Pomimo, iż antagonist receptoru aldosteronu – spironolakton – może być także skuteczny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, kliniczne doświadczenie z jego użyciem w tej sytuacji klinicznej są ograniczone, głównie z powodu ryzyka hiperkaliemii i wątpliwości co do znaczenia działania tego hormonu w sytuacji braku czynności nerek własnych [9]. Ostatnio jednak, trzy niewielkie badania wykazały, że małe dawki spironolaktonu mogą być bezpiecznie stosowane u starannie wybranych chorych przewlekle hemodializowanych, chociaż potencjalnie korzystny wpływ takiego leczenia na układ sercowo-naczyniowy nie został przebadany [4,5,8].

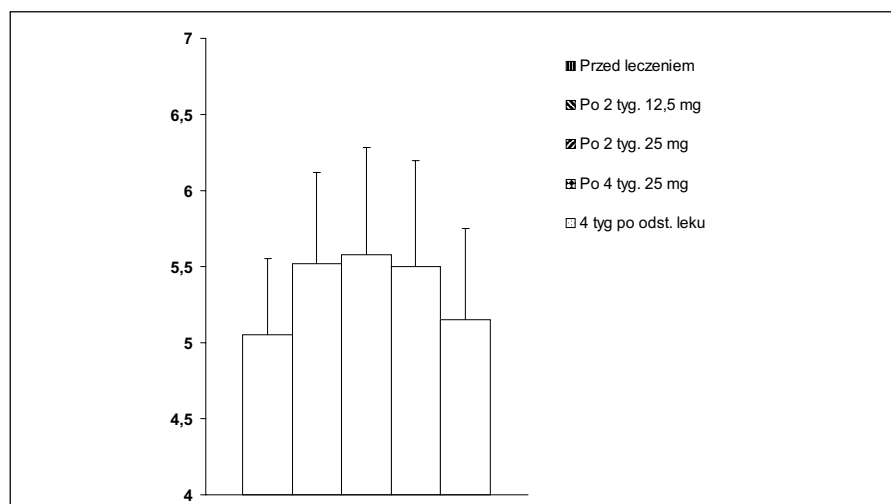
Celem pracy była ocena wpływu leczenia małymi dawkami spironolaktonu na stężenie potasu w surowicy i biochemiczne wskaźniki: stanu zapalnego (białko C-reaktywne), subklinicznego uszkodzenia mięśnia sercowego (troponina T) oraz miążdźcy (homocysteina).

Grupa badana

Do badania włączono 12 chorych przewlekle hemodializowanych (6K, 6M), bez poprzedniej ciężkiej hiperkaliemii (stężenie potasu przed dializą $> 6,5$ mmol/l) w wywiadzie, w średnim wieku 53 ± 21 lat. Chorzy ci byli dializowani przez średnio 81 ± 91 miesięcy i nie mieli diurezy resztkowej. Żaden chory nie był przewlekle leczony inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę. Nie kwalifikowano też do badania chorych, którzy mieli ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,

Metody

Zgodnie z protokołem badania wszyscy chorzy otrzymali 12,5 mg spironolaktonu dziennie w jednorazowej porannej dawce przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 25 mg dziennie przez kolejne 4 tygodnie. Po tym okresie podawanie leku przerwano, a chorzy byli obserwowani przez następne



Rycina 1

Stężenie potasu [mmol/l] w trakcie i po leczeniu spironolaktonem.

Potassium concentration [mmol/l] during and after spironolactone treatment.

4 tygodnie, po których ponownie dokonywano oceny klinicznej chorych i pobrano krew do oznaczeń biochemicznych.

Oznaczenia stężeń mocznika, kreatyniny, elektrolitów, lipidów, hsCRP, troponiny T i homocysteiny wykonano przed rozpoczęciem podawania spironolaktonu, po 2, 4 i 6 tygodniach jego stosowania oraz po 4 tygodniach od zakończenia terapii. Krew do oznaczeń pobierano przed dializą, za każdym razem był to zabieg wykonywany w środku tygodnia.

Stężenie troponiny T oznaczano przy użyciu komercyjnie dostępnych zestawów odczynników firmy Roche metodą MEIA, stężenie hsCRP w surowicy – na analizatorze OLYMPUS AU400, przy użyciu zestawów odczynnikowych firmy OLYMPUS metodą immunoturbidymetryczną, stężenie homocysteiny w surowicy – na analizatorze AXSYM firmy ABBOTT, przy użyciu zestawów tej samej firmy metodą MEIA.

Wyniki

Wykazano, że stężenie potasu w surowicy krwi wzrosło znacząco po 2, 4, i 6 tygodniach badania ($p < 0,001$) a następnie obniżyło się po przerwaniu leczenia w porównaniu do 6 tygodniowego okresu stosowania leku ($p < 0,05$) (rycina 1).

Podczas badania nie obserwowano przypadków ciężkiej hiperkaliemii (definiowanej jako wzrost stężenia potasu ponad 6,5 mmol/l).

Stężenie hsCRP pozostało niezmiennym przez cały okres badania (rycina 2).

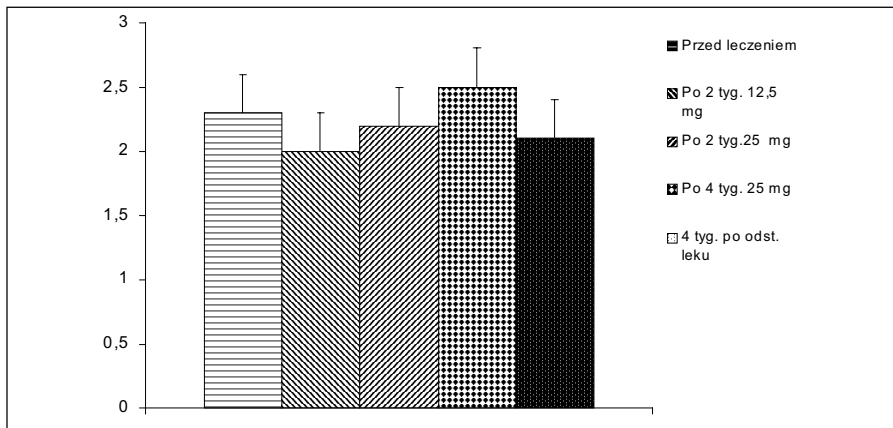
Nie zaobserwowano też istotnego wpływu podawania spironolaktonu na stężenie troponiny T w surowicy (rycina 3) i homocysteiny (rycina 4).

Nie wykazano też zmian w stężeniu lipidów w osoczu oraz parametrów skuteczności dializy.

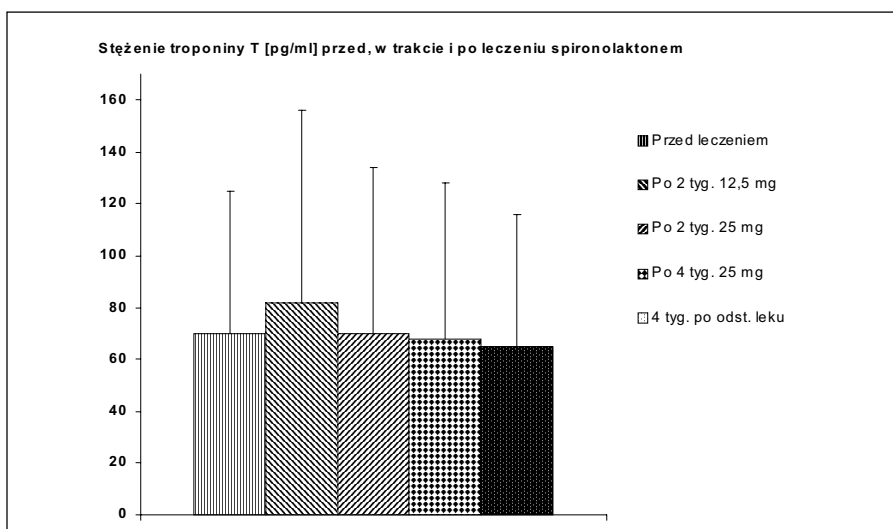
Dyskusja

Spironolakton – antagonist aldosteronu jest diuretykiem należącym do grupy leków oszczędzających potas. Innym lekiem z tej grupy jest niedawno wprowadzony do leczenia przewlekłej niewydolności serca eplerenon. Spironolakton został wprowadzony do praktyki klinicznej już w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku. W praktyce klinicznej wykorzystywane jest obecnie głównie jego działanie hipotensyjne i oszczędzające potas [3]. Lek z grupy antagonistów aldosteronu oddziałując na cewkę dalszą, powodują zmniejszenie zwrotnego wchłaniania sodu i zapobiegają utracie potasu z moczem. Pełne działanie osiągają po kilku lub kilkunastu dniach stosowania. Podczas podawania spironolaktonu u chorych z upośledzoną funkcją nerek, a także u chorych otrzymujących inhibitory konwertazy lub antagonistów receptora AT1 angiotensyny II należy zachować dużą ostrożność z uwagi na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii [5,9].

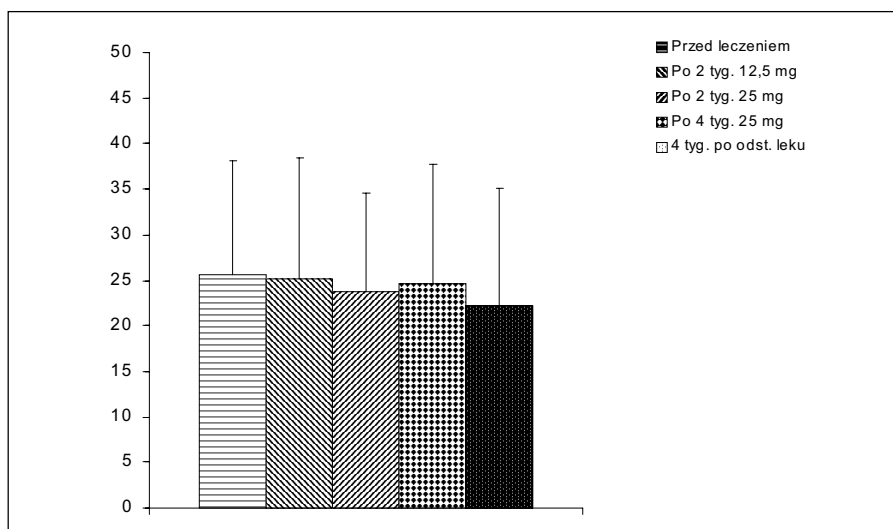
Badania doświadczalne przeprowadzone przez *Brilla* i wsp. wykazały, że antagonist aldosteronu – spironolakton może zapobiegać u badanych zwierząt włóknieniu



Rycina 2
Stężenie hsCRP [mg/l] w surowicy przed, w trakcie i po leczeniu spironolaktonem.
Serum hsCRP concentration [mg/l] before, during and after spironolactone treatment.



Rycina 3
Stężenie troponiny T [pg/ml] przed, w trakcie i po leczeniu spironolaktonem.
Troponin T concentration [pg/ml] during and after spironolactone treatment.



Rycina 3
Stężenie homocysteiny [pg/ml] przed, w trakcie i po leczeniu spironolaktonem.
Homocystein concentration [pg/ml] during and after spironolactone treatment.

mięśnia serca, nie wpływając na wysokość ciśnienia tętniczego krwi [2]. W innych badaniach doświadczalnych przeprowadzonych u szczurów z wrodzonym nadciśnieniem tętniczym (SHR – *spontaneously hypertensive rats*) spironolakton podawany

przez 4 miesiące zmniejszał zawartość kolagenu i obniżał proporcję zawartości kolagenu do elastyny w ścianie aorty [1]. Wyniki tych badań sugerują, że blokada receptorów aldosteronu może przyczynić się do zmniejszenia podatności ściany naczyniowej.

W przełomowym badaniu RALES, u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, spironolakton dodany do leczenia konwencjonalnego zmniejszył o 30% śmiertelność chorych [6,11]. Obserwacje poczynione w tym wieloośrodkowym badaniu, a także na mniejszych grupach chorych w innych badaniach wskazują, iż spironolakton zmniejsza masę mięśnia sercowego i poprawia jego czynność a także korzystnie wpływa na zmiany elektrofizjologiczne mięśnia sercowego i poprawia czynność śródbłonna. Dołączenie spironolaktonu do standardowej terapii niewydolności serca, zmniejsza częstość hospitalizacji z przyczyn sercowych i przedłuża życie [6].

Mając powyższe na uwadze, a także pamiętając, że choroby układu naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów u chorych z przewlekłą chorobą nerek, postanowiliśmy zbadać wpływ spironolaktonu na biochemiczne wskaźniki stanu zapalnego (białko C-reaktywne), subklinicznego uszkodzenia mięśnia sercowego (troponina T) oraz miażdżycy (homocysteina), przy jednoczesnej ocenie kaliemii u chorych podawanych przewlekłe leczeniu nerkozastępczemu za pomocą hemodializy. Obserwacja tego ostatniego parametru stanowiącego wyznacznik bezpieczeństwa terapii była tym ważniejsza dla zastosowania spironolaktonu w tym wskazaniu, że pacjenci objęci badaniem nie oddawali moczu. W trakcie badania nie zaobserwowano znamiennej zmiany statystycznie, wpływu spironolaktonu na wybrane biochemiczne wskaźniki chorób sercowo-naczyniowych, ale obserwowano systematyczny wzrost stężenia potasu we krwi. Wyjaśnienie tych ostatnich zmian nie jest jednak proste u chorych bez zachowanej czynności wydalniczej nerek. Jak wiadomo, spironolakton, blokując kompetycyjnie receptory aldosteronowe w cewce dalszej nefronu hamuje, zależną od aldosteronu, wymianę jonów sodowych na jony potasowe i wodorowe. Podobne działanie wywiera na receptory aldosteronowe ślinianek, gruczołów przewodu pokarmowego i gruczołów potowych i to najpewniej w przypadku naszych chorych tłumaczy istotny wzrost stężenia potasu pomimo braku czynności nerek. Badania kliniczne, w których podawano spironolakton u chorych dializowanych są nieliczne i było prowadzone na małych, starannie wybranych grupach, chorych [4,5,8]. Podobnie, w naszej pracy chorych wybierano kierując się przede wszystkim ich bezpieczeństwem a zwłaszcza koniecznością uniknięcia nasilenia hiperkaliemii. We wspomnianych badaniach, podobnie jak i w naszych, dawki spironolaktonu były małe (12,5-25 mg/dobę). Wyjątkiem było badanie Grossa i wsp. [4], w którym nie stwierdzano hiperkaliemii u chorych dializowanych leczonych spironolaktonem przez 2 tygodnie w dawce 100 mg na dobę (2 razy dziennie po 50 mg). Dodatkowo w tym badaniu zaobserwowano istotny spadek ciśnienia tętniczego w czasie leczenia. Co ciekawe, podobne wyniki otrzymali też Saudan i wsp. [8] oraz Hussain i wsp. [5] ale przy stosowaniu dużo mniejszych dawek tego leku (od 25 mg spironolaktonu 3 razy w tygodniu, poprzez 50 mg 3 razy w tygodniu do 25 mg codziennie). Również w tych badaniach liczba chorych leczonych spironolaktonem była

niewielka (odpowiednio 14 i 15 chorych). Czas leczenia nie przekraczał w żadnym z badań 6 tygodni. W zakresie zmian stężenia potasu w surowicy wyniki naszych badań było odmienne, gdyż zaobserwowaliśmy w czasie leczenia wyraźny wzrost stężenia potasu w surowicy krwi. Występowanie tego efektu potwierdza też obserwacja, że stężenie potasu ponownie znacząco ponownie się obniżyło po odstawieniu leku. Jak już wspomniano, spowodowane spironolaktonem zmiany stężenia potasu mogły wynikać ze zmniejszenia wydalania potasu drogami alternatywnymi tj. z potem i z kałem ale z uwagi na to, że wydalania potasu tymi drogami nie mierzyliśmy nie możemy tego jednoznacznie potwierdzić. Należy też zaznaczyć, że do wzrostu stężenia potasu doszło nawet pomimo tego, że chorzy nasi byli szczegółowo poinformowani o zwiększonym ryzyku hiperkaliemii więc należy się spodziewać, że mogli stosować dietę o mniejszej zawartości potasu w czasie badania.

Śmiertelność chorych dializowanych pozostaje ciągle na wysokim poziomie, wynosi 9-22% na rok i jest ściśle związana z wiekiem dializowanych pacjentów oraz współistniejącymi chorobami. Z ryzykiem sercowo-naczyniowym w tej populacji są związane nowe czynniki ryzyka jak: zapalenie, stres oksydacyjny, hiperhomocysteinemia i wysokie stężenia troponin.

Objawy przewlekłego zapalenia obserwowane są u średnio 30% chorych dializowanych [13]. Na nasilenie stanu zapalnego wskazuje powszechnie oznaczany wskaźnik biochemiczny tj. stężenie białka C-reaktywnego w surowicy [13]. Niestety białko C-reaktywne nie jest wskaźnikiem wysokospecyficznym dla procesu zapalnego. Może wzrastać w różnych stanach chorobowych u dializowanych pacjentów: infekcja graftu i przetoki, niekompatybilność błony dializacyjnej i dializatu, ekspozycja na endotoksyny i wsteczna filtracja oraz niezależne od dializy – przewlekłe zapalenie i niedożywienie. W naszym badaniu nie obserwowaliśmy istotnych zmian stężenia CRP w surowicy (oznaczanego metoda wysokoczuła) pod

wpływem leczenia spironolaktonem. Nie można wykluczać, że przyczyną braku zmian były również w/w czynniki pomimo, że staraliśmy się wyeliminować ich udział kwalifikując do badania chorych w zadowalającym i stabilnym stanie klinicznym.

Innym oznaczanym w badaniu wskaźnikiem biochemicznym było stężenie całkowitej homocysteiny w surowicy. Hiperhomocysteinemia jest uznanym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek zależność stężenia homocysteiny i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych jest ujemna co określa się mianem „odwróconej” epidemiologii [12]. W naszym badaniu również i w przypadku tego parametru nie obserwowaliśmy istotnych zmian pod wpływem farmakologicznej blokady receptorów dla aldosteronu.

Bardziej specyficznymi wskaźnikami uszkodzenia mięśnia sercowego są troponiny (I oraz T) [12]. Niestety u znacznego odsetka chorych hemodializowanych troponina T wzrasta, pomimo nieobecności niedokrwienia mięśnia sercowego. Wzrost stężenia tego enzymu jest uważany za niekorzystny czynnik prognostyczny dla ryzyka sercowo-naczyniowego chorych przewlekle hemodializowanych. Oznaczanie troponiny T dostarcza przydatnych klinicznie informacji pozwalających wykryć choroby serca u chorych na HD, jeszcze przed ujawnieniem się objawów klinicznych i zoptymalizować leczenie, zwracając uwagę na kontrolę wolemii podczas zabiegu hemodializy [10]. W naszych badaniach nie obserwowaliśmy niestety znamienych zmian stężenia troponiny T co może wskazywać na brak korzystnego efektu sercowo-naczyniowego spironolaktonu w tej populacji. Należy jednak pamiętać, że parametr ten ma charakter pośredni i tak postawioną tezę można udowodnić jedynie poprzez analizę tzw. „twardych” punktów końcowych (tj. śmiertelności) w czasie leczenia. Wymaga to jednak długotrwałych badań przeprowadzonych na dużej populacji. Negatywne wyniki naszego pilotowego badania nie dostarczają jednak przesłanek do rozszerzania takich obserwacji.

Piśmiennictwo

1. **Benetos A., Levy B.I., Lacolley P., et al.:** Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997, 17, 1152.
2. **Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T.:** Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1993, 71, 12A.
3. **Duprez D., De Buyzere M., Rietzschel ER, Clement D.L.:** Aldosterone and vascular damage. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000, 2, 327.
4. **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. *Am J Kidney Dis.* 2005, 46, 94.
5. **Hussain S., Dreyfus D.E., Marcus R.J., Biederman RW., McGill R.L.:** Is spironolactone safe for dialysis patients? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 2364.
6. **Pitt B. and the Collaborative Study Group:** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patient with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 709.
7. **Rocha R., Stier C.T.:** Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissue. *Trends Endocrinol. Metab.* 2001, 12, 308.
8. **Saudan P., Mach F., Perneger T. et al.:** Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 2359.
9. **Schepkens H.:** Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin converting enzyme inhibitor and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am. J. Med.* 2001, 110: 438.
10. **Sommerer C., Giannitsis E., Schvenger V., Zeier M.:** Cardiac biomarkers in haemodialysis patients: the prognostic value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Nephron Clin Pract.* 2007, 107, c77.
11. **Weber K.T.:** Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 753.
12. **Yeun J.Y., Kaysen G.A.:** C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of cardiovascular death in ESRD, reference to CRP, in the atherosclerotic process. *Presse Med.* 2007, 36: 1843.
13. **Zoccali C., Tripepi G., Mallamaci F.:** Predictors of cardiovascular death in ESRD. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2000, 9, 621.