

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie²Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut Kardiologii w Warszawie³Warszawa

Aldosteron — hormon o nowym obliczu

A New Face of Aldosterone

Summary

Aldosterone exerts a multiple physiologic actions that raise blood pressure, including mediation of increased extracellular fluid volume and promotion of vasoconstriction. Other pathophysiologic actions of aldosterone that promote hypertension, end-organ damage and increased cardiovascular risk involve endothelial dysfunction, activation of plasminogen activator inhibitor-1, increased potential for cardiac arrhythmias, fibrosis in the heart, kidneys and vasculature. The endocrine or paracrine properties of aldosterone are transduced via nuclear receptors in the epithelial cells of various organs.

Because aldosterone appears to be a relevant risk factor for cardiovascular disease, the use of aldosterone blockers could provide benefit in the treatment of hypertensive end-organ damage.

In animal models aldosterone blockade attenuates cardiac fibrosis, aortic fibrosis, improves large arterial compliance and protects endothelial function. Hemodynamic and humoral actions of aldosterone have important clinical impli-

cations for the use of aldosterone blockers in hypertension and cardiovascular and renal diseases.

Clinical trials have shown that spironolactone reduces cardiac and vascular collagen turnover, reduces ventricular arrhythmias and dilates blood vessels. Aldosterone blockers are effective in the therapy of hyperaldosteronism.

In a clinical study of congestive heart failure — RALES — spironolactone when given in addition to conventional therapy reduced mortality and heart failure hospitalizations as compared to placebo. In recent studies new selective aldosterone blocker — eplerenone — effectively lowered blood pressure in patients with essential hypertension, reduced left ventricular hypertrophy and exerted beneficial effect in patients with post-myocardial left ventricular dysfunction.

key words: aldosterone, aldosterone antagonists, biological activity, cardiovascular risk, congestive heart failure, hypertension

Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 4, pages 271–279.

Wstęp

Aldosteron, to najsilniej działający mineralokortykoid, spełnia on istotną rolę w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej. Działa głównie na cewki dalsze nerek, zwiększając zwrotne wchłanianie sodu i wydzielanie do światła cewki jonów potasowych i wodorowych [1, 2]. Wytwarzany jest w warstwie

kłębkowatej nadnerczy, głównie pod wpływem angiotensyny II, a także w mniejszym stopniu pod wpływem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) oraz jonów potasowych [3, 4]. Na wytwarzanie i uwalnianie aldosteronu ma także wpływ dopamina, przedśionkowy i mózgowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*, BNP, *brain natriuretic peptide*), adrenomedulina oraz endotelina lub serotonina [5–7].

W ostatnich dwóch dekadach dokonał się istotny postęp w poznaniu nowych właściwości biologicznych aldosteronu i mechanizmów odpowiedzialnych za jego wytwarzanie [8–11]. W znaczący sposób zmienił on dotychczasowe zapatrywania na udział tego hormonu w patofizjologii układu sercowo-naczyniowego.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz
Instytut Kardiologii
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel./faks: (027) 226–43–39



Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

Molekularne podstawy działania aldosteronu

Aldosteron działa przez transkrypcję genu i translację przekąźnikowego kwasu rybonukleinowego (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) na produkcję białek wpływających na czynność kanału sodowego oraz na system trifosforanu inozytolu. Skutki działania pierwszego mechanizmu pojawiają się po kilku godzinach, drugiego — już po kilku minutach. Jak już wspomniano, podstawowym efektem działania aldosteronu na gospodarkę wodno-elektrolitową jest zwrotne wchłanianie sodu i zwiększone wydalanie do światła cewki potasu i jonów wodorowych w cewce dalszej nefronu. Wynikiem tego jest zwiększenie objętości krwi krążącej i wzrost ciśnienia tętniczego. W czasie przewlekłego utrzymującego się podwyższonego stężenia aldosteronu retencja sodu stopniowo się zmniejsza, natomiast wydalanie potasu pozostaje na niezmiennym poziomie; jednoczesna zamiana sodu na jon wodorowy prowadzi do zasadowicy metabolicznej [12].

Podstawową, fizjologiczną rolę aldosteronu jest utrzymywanie równowagi wodno-elektrolitowej. Molekularny mechanizm jego działania poznano dobrze. Polega on na interakcji aldosteronu ze specyficznymi, wewnątrzkomórkowymi receptorami dla mineralokortykosteroidów (MR, *mineralocorticoid receptor*). Powinowactwo do tych receptorów wykazuje jednak nie tylko aldosteron, ale również fizjologiczny glikokortykosteroid — kortyzol. Okazało się, że do interakcji tych receptorów z aldosteronem konieczne jest unieczynienie kortyzolu. Enzymem, który metabolizuje glikokortykoidy do związków o mniejszej aktywności, nie wykazujących powinowactwa do MR, jest dehydrogenaza 11β -hydroksysteroidowa (11β -HSD). Enzym ten chroni więc MR przed połączeniem z kortyzolem i jest niezbędny do interakcji tych receptorów z aldosteronem. Istotną rolę 11β -HSD w mechanizmie działania aldosteronu potwierdzają doniesienia o występowaniu defektu tego enzymu w nadciśnieniu tętniczym oraz dokumentują one fakt, że zahamowanie jego aktywności prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego [13].

Receptor MR zawiera w C-końcowym fragmencie 984-aminokwasowego łańcucha dwie domeny: 1) domenę wiążącą ligandę, czyli aldosteron, oraz 2) domenę wiążącą DNA. Po przyłączeniu ligandy kompleks receptor:aldosteron ulega aktywacji i migruje do jądra komórkowego, w którym dochodzi do interakcji ze specyficznymi sekwencjami DNA. Efektem tej interakcji jest stymulacja syntezy mRNA, kodującego tak zwane białka indukowane aldosteronem (*aldosterone-induced enzymes and proteins*), zaangażowane w kontrolę transportu sodu i wewnątrzkomórkowego pH [14].

Działanie aldosteronu przez wewnątrzkomórkowe receptory MR to klasyczny mechanizm na poziomie jądrowego materiału genetycznego. Jest to proces wieloetapowy, wymagający modyfikacji transkrypcji, translacji oraz biosyntezy białek. Charakterystyczną cechą tego procesu jest opóźnione działanie, ponieważ efekt obserwuje się dopiero po około 4 godzinach.

Pod koniec lat 90. XX wieku opisano szybki (1–2 min) efekt aldosteronu [15, 16]. Polega on na stymulacji transportu sodu (aktywacja antyportu Na^+/H^+), wzroście wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, co prowadzi do powiększenia objętości komórki i pośrednio do aktywacji kinazy białkowej C. Zjawisko to wykazano na modelu ludzkich jednojądrzastych leukocytów (HML), komórek śródbłonna oraz komórkach mięśni gładkich naczyń. Mechanizm tego działania jest różny od opisanego wcześniej i nie polega na interakcji z genomem komórki, ponieważ aktywność D — znany inhibitor procesu transkrypcji — nie była zdolna zablokować tego efektu. Szybka stymulacja transportu sodu następuje przez bezpośrednią interakcję z innym typem receptorów zlokalizowanych w błonie cytoplazmatycznej. Obecność takich receptorów wykazano w preparatach błon HML i komórek mięśni gładkich naczyń, a także komórek nerkowych. Charakterystyka wiązania i wysoka selektywność (1000–10 000 razy silniejsze powinowactwo do aldosteronu w porównaniu z glikokortykosteroidami: kortyzolem i kortykosteronem) sugerują, że jest to inny typ receptora, różny od wewnątrzkomórkowych receptorów MR. Wyniki niedawno opublikowanych badań wskazują jednak, że szybki efekt aldosteronu, polegający na aktywacji Na^+/H^+ , wymaga również aktywności 11β -HSD, co upodabnia go do procesów, w które jest zaangażowany receptor MR. Niewykluczone jest również istotne, regulatorowe znaczenie tego enzymu w tkance naczyniowej. Szybki efekt aldosteronu wiąże się z wyraźną stymulacją kinazy białkowej C oraz wzrostem stężenia 1,4,5-trifosforanu inozytolu (IP_3), który obserwuje się już po 30–60 sek. od aplikacji aldosteronu. Następstwem tego zjawiska jest znaczny wzrost stężenia jonów wapnia, uwalnianych z puli retikulum wewnątrzplazmatycznego, oraz częściowo transportowanych z przestrzeni pozakomórkowej. Hamowanie tego zjawiska przez neomycynę, która jest inhibitorem fosfolipazy C, wskazuje również na udział tego enzymu w kaskadzie przekazywania sygnału wewnątrz komórki. Sugerowany jest również mechanizm, na obecnym etapie hipotetyczny, w który są zaangażowane specyficzne białko G i białkowa kinaza tyrozynowa [13]. Szybki efekt, z pominięciem mechanizmu interakcji z materiałem genetycznym, obserwuje się już przy bardzo niskich,

fizjologicznych, subnanomolarnych stężeniach aldosteronu, co implikuje jego istotny udział w wielu reakcjach sercowo-naczyniowych.

Badania doświadczalne

Postęp w poznaniu nowych właściwości aldosteronu zależy od wyników badań, w których stwierdzono, że hormon ten jest także wytwarzany poza nadnerczami i może wywoływać bezpośredni wpływ uszkadzający na układ sercowo-naczyniowy, niezależnie od angiotensyny II. Istotne znaczenie miało wykazanie obecności receptorów dla aldosteronu poza obrębem nerek: w sercu, naczyniach i w mózgu [17–19]. Dzięki badaniom doświadczalnym dostarczono dowodów, że aldosteron jest wytwarzany u szczurów i królików w obrębie ściany naczyń, zarówno w śródbłonku, jak i w komórkach mięśni gładkich naczyń [20, 21]. W innych badaniach wykazano, że aldosteron może być syntetyzowany w mięśniu serca u szczura [22, 23].

Wiele badań poświęcono wyjaśnieniu mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój narządowych zmian strukturalnych pod wpływem aldosteronu [24–26].

Na szczególną uwagę zasługują szeroko cytowane w piśmiennictwie badania Brilla i Webera, pochodzące z wczesnych lat 90. XX wieku [27]. Autorzy wykazali, że u szczurów po jednostronnej nefrektomii, pozostających na diecie bogatosodowej, 8-tygodniowy dożylny wlew aldosteronu powodował wzrost zawartości kolagenu w mięśniu sercowym. Efektu tego nie obserwowano u zwierząt, u których drastycznie ograniczono dawkę sodu. Autorzy wykazali, że aldosteron przyczynia się do włóknienia w mięśniu sercowym, przy czym wpływ ten ujawniał się jedynie w warunkach nadmiernej podaży sodu. Należy podkreślić, że udziału sodu w procesach włóknienia, zależnych od aldosteronu do końca nie wyjaśniono.

Ci sami autorzy w późniejszych badaniach stwierdzili, że spironolakton, niezależnie od stosowanej dawki, zapobiegał włóknieniu mięśnia sercowego u badanych zwierząt. Na uwagę zasługuje fakt, że spironolakton hamował proces włóknienia, nie wpływając na wartości ciśnienia tętniczego [28].

Z kolei w badaniach Benetosa i wsp. wykazano, że u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem (SHR, *spontaneously hypertensive rats*) spironolakton podawany przez 4 miesiące wyraźnie zmniejszył zawartość kolagenu oraz obniżył stosunek kolagenu do elastyny w ścianie aorty. Działanie to było niezależne od wpływu na ciśnienie tętnicze. Uzyskane wyniki sugerują, że blokada receptora aldosteronu może przyczynić się do zmniejszenia sztywności ściany naczyń [29].

Ullian i wsp. stwierdzili natomiast, że w warunkach doświadczalnych aldosteron zwiększa ekspresję receptorów angiotensyny II i nasila efekt presyjny angiotensyny, przyczyniając się do przerostu komórek mięśni gładkich w ścianie naczyń. Spironolakton w dużym stopniu hamował niekorzystne działanie aldosteronu [30].

W niektórych badaniach doświadczalnych wykazano, że aldosteron pobudza wytwarzanie kolagenu przez fibroblasty w sercu, natomiast w innych nie uzyskano jednoznacznych wyników. Aldosteron, razem z angiotensyną II zwiększa ekspresję receptora dla inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI1) w komórkach mięśni gładkich aorty u szczurów, który przyczynia się do włóknienia, hamując wytwarzanie plazminy i zmniejszając aktywność metaloproteinaz [31].

Znaczenie aldosteronu w rozwoju zmian naczyniowych w nerkach w przebiegu nadciśnienia tętniczego podkreślono w wielu obserwacjach doświadczalnych. Rocha i wsp. w cyklu bardzo interesujących zaplanowanych badań, przeprowadzonych na szczurach SHRSP, otrzymujących sól, wykazali, że spironolakton wywierał ochronny wpływ na wystąpienie zmian naczyniowych w nerkach i znacząco zmniejszał wydalanie albumin z moczem. Obserwacje autorów wskazują na niezależne od angiotensyny II uszkadzające działanie aldosteronu na naczynia nerkowe w badanym doświadczalnym modelu nadciśnienia tętniczego [32, 33].

Duże znaczenie dla poznania roli aldosteronu w regulacji homeostazy miały badania, które dostarczyły dowodów na obecność receptorów dla aldosteronu w ośrodkowym układzie nerwowym [34–36]. Antagoniści tych receptorów, działający na poziomie ośrodkowym, zmniejszają reakcje presyjne, diurezę i wydalanie elektrolitów z moczem. Podanie aldosteronu do ośrodkowego układu nerwowego u psów i szczurów powodowało wzrost ciśnienia tętniczego, któremu zapobiegała blokada receptorów aldosteronu. U badanych zwierząt nie obserwowano wzrostu stężenia aldosteronu we krwi ani też zwiększonej resorpcji sodu w nerkach i wzrostu objętości wewnątrznaczyniowej. Wyniki przytoczonych badań ukazują nowy, bardzo interesujący mechanizm działania aldosteronu, niezależny od klasycznego mechanizmu nerkowego. Należy dodać, że omawiany problem jest nadal przedmiotem dyskusji, gdyż nie we wszystkich modelach doświadczalnych potwierdzono ośrodkowe działanie aldosteronu [37]. Dotychczasowe badania upoważniają jednak do podkreślenia potencjalnej roli ośrodkowego działania aldosteronu w patofizjologii nadciśnienia tętniczego.

Należy zaznaczyć, że aldosteron wywiera wpływ na aktywność współczulnego układu nerwowego.

W pracach zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych sugerowano, że aldosteron zmniejsza aktywność baroreceptorów [38, 39]. W innych badaniach wskazywano, że aldosteron hamuje pobieranie noradrenaliny przez komórki mięśni gładkich ściany naczyń i mięśnia sercowego, dzięki czemu zwiększa presyjne działanie noradrenaliny [40].

Sekrecja aldosteronu podlega wahaniom dobowym — najwyższe jego stężenie obserwuje się w godzinach porannych, a więc w czasie zwiększonej aktywności układu współczulnego. Mając na uwadze wysoką częstość incydentów sercowo-naczyniowych w tym okresie, Yee i wsp. wysunęli hipotezę, że jednocześnie zwiększenie sekrecji aldosteronu i wzrost aktywności układu współczulnego może sprzyjać występowaniu epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu serca oraz udaru mózgu [41].

Nadciśnienie tętnicze pierwotne

W swoich pionierskich pracach Genest i wsp. wykazali, że wydalanie aldosteronu z moczem jest podwyższone u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne. Na podstawie tych badań określili oni nadciśnienie tętnicze pierwotne jako stan łagodnego hiperaldosteronizmu [42].

Wprowadzenie metod izotopowych oznaczania aldosteronu umożliwiło ocenę jego wytwarzania w ustroju oraz stanowiło istotny postęp w badaniach nad rolą aldosteronu w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. W badaniach Laragh i wsp., w których posługiwano się metodą izotopową, wykazano, że wytwarzanie aldosteronu jest prawidłowe u chorych na niepowikłane nadciśnienie tętnicze. Wyraźny wzrost stężenia aldosteronu w osoczu obserwowano natomiast w przypadkach ciężkiego nadciśnienia, a szczególnie u chorych z nadciśnieniem złośliwym, u których obserwowano bardzo wysokie jego wartości [43, 44].

Omawiając znaczenie aldosteronu w patofizjologii nadciśnienia tętniczego warto przytoczyć badania, przeprowadzone u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym oraz z obciążającym wywiadem w kierunku nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono, że zwiększenie dowozu sodu nie wywoływało u nich wyraźnego obniżenia sekrecji aldosteronu, a angiotensyna II powodowała nadmiernie zwiększone i długo utrzymujące się wytwarzanie aldosteronu. Zmian tych nie obserwowano u osób bez obciążającego wywiadu rodzinnego. Autorzy podsumowują, że stwierdzane zmiany mogą predisponować do rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób obarczonych dodatnim wywiadem rodzinnym [45].

Interesujące jest też spostrzeżenie, że u chorych z nadciśnieniem pierwotnym aldosteron jest wytwa-

rzany w obrębie serca. Yamamoto i wsp. stwierdzili, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory serca stężenie aldosteronu ze krwi pobranej z zatoki wieńcowej oraz żyły międzykomorowej jest wyższe niż stężenie aldosteronu we krwi w aorcie. Różnica między stężeniem aldosteronu w zatoce i żyły wieńcowej a stężeniem aldosteronu w aorcie była szczególnie duża u chorych ze znacznie podwyższonymi wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Autorzy sugerują, że zwiększone wytwarzanie aldosteronu w sercu u chorych na nadciśnienie tętnicze może przyczyniać się do powstawania niewydolności serca [46].

Z kolei Grandi i wsp. stwierdzili, że u chorych z nadciśnieniem pierwotnym antagonistą aldosteronu dołączony w małej dawce do innych leków hipotensyjnych, wpływał korzystnie na upośledzoną funkcję lewej komory. Działanie to było niezależne od jego wpływu na ciśnienie krwi i masę lewej komory, co może świadczyć o bezpośrednim wpływie aldosteronu na mięsień serca [47].

Pojawia się pytanie, czy aldosteron spełnia rolę w patofizjologii nadciśnienia pierwotnego. Ostatnio akceptuje się pogląd, że patogeniza nadciśnienia pierwotnego jest złożona, wieloczynnikowa [1, 48–50]. Ukazanie nowych właściwości aldosteronu pozwala przypuszczać, że może on mieć znaczenie czynnika patogenetycznego, zwłaszcza w rozwoju powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Ze względu na ścisły związek między układem renina-angiotensyna a aldosteronem należy pamiętać o trudnościach w interpretacji niezależnego od angiotensyny II wpływu aldosteronu na rozwój zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Pierwotny hiperaldosteronizm jest postacią nadciśnienia tętniczego, charakteryzującą się niską aktywnością reninową i niskim stężeniem angiotensyny II w osoczu. Pozwala to prześledzić bezpośredni wpływ aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy [51].

Chorzy z nadmierną autonomiczną sekrecją aldosteronu w przebiegu gruczolaka lub przerostu nadnerczy charakteryzują się często ciężkim, opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym [52]. Rossi i wsp. wykazali upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem w porównaniu z grupą pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, dobraną pod względem wskaźników demograficznych i wartości ciśnienia tętniczego. Występowanie tego zaburzenia wiązało ze zwiększonym włóknieniem mięśnia sercowego.

Usunięcie operacyjne gruczołka kory nadnerczy, wytwarzającego nadmierne ilości aldosteronu, powodowało normalizację funkcji rozkurczowej lewej komory [53]. Wspomniani autorzy na podstawie analizy wideodensytometrycznej obrazu echokardiograficznego u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem sugerowali zwiększenie zawartości kolagenu w obrębie mięśnia sercowego [54].

Na podstawie ostatnio przeprowadzonych badań można sądzić, że powikłania narządowe w pierwotnym hiperaldosteronizmie są spowodowane nie tylko podwyższonym ciśnieniem tętniczym, ale także bezpośrednim uszkadzającym wpływem aldosteronu, na serce i naczynia. Przypuszcza się, że hipokaliemia, wywołana nadmierną sekrecją aldosteronu i bezpośredni wpływ tego hormonu na strukturę mięśnia sercowego oraz układ przewodzący mogą również przyczynić się do zaburzeń rytmu i przewodzenia. Własne doświadczenia Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii wskazują, że w grupie 62 chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem u 60% chorych stwierdzono przerost lewej komory, a prawie u 50% zaburzenia przewodzenia i rytmu serca [55].

Interesująca jest też obserwacja, że u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem stwierdzono zwiększone stężenie antygenu PAI 1 we krwi żyłnej, pochodzącej z nadnerczy. Może to świadczyć o prozakrzepowym działaniu aldosteronu, sprzyjającym rozwojowi powikłań w układzie sercowo-naczyniowym [56].

Dzięki postępom biologii molekularnej poznano postacie hiperaldosteronizmu, uwarunkowane genetycznie, których ze względu na ograniczone ramy tego opracowania nie omówiono dokładnie [57–59].

Niewydolność serca

Od dawna wiadomo, że sekrecja aldosteronu jest zwiększona w przebiegu niewydolności serca, co przyczynia się do wzmożonej reabsorpcji sodu i wody w nerkach i prowadzi do wzrostu wolemii. Jak już wcześniej wspomniano, aldosteron wpływa na przerost lewej komory serca i naczyń, może także wykazywać działanie proarytmogenne. W przebiegu niewydolności serca dochodzi także do upośledzenia czynności śródbłonna, co przyczynia się do rozwoju zmian strukturalnych w układzie naczyniowym. Powyższe fakty dowodzą, że aldosteron odgrywa istotną rolę w patogenezie niewydolności serca [60–62].

Duże zainteresowanie wywołały opublikowanie w 1999 roku wyniki badania RALES (*Randomised Aldactone Evaluation Study*), które wykazały, że zastosowanie antagonisty receptora aldosteronu — spironolaktonu — znacząco poprawia rokowanie w le-

czeniu niewydolności serca [63]. W trwającym 2 lata badaniu uczestniczyło ponad 1600 pacjentów w III i IV klasie NYHA, z frakcją wyrzutową serca poniżej 35%, u których do konwencjonalnego leczenia dołączono spironolakton w dawce 25 mg/d. Stwierdzono, że u pacjentów leczonych spironolaktonem ryzyko zgonu było mniejsze o 30% niż u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwowano także zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz zwolnienie postępu choroby. Spironolakton podawano w małej dawce, co może świadczyć o tym, że korzyści z jego stosowania nie są zależne od działania diuretycznego. Należy również pamiętać, że stosowanie spironolaktonu zapobiega występowaniu hipokaliemii, co może zmniejszać ryzyko występowania zaburzeń rytmu serca. U pacjentów, u których stężenie kreatyniny nie przekraczało 2,5 mg% (221 $\mu\text{mol/l}$), nie obserwowano hiperkaliemii. Podkreśla się jednak konieczność zachowania ostrożności w podawaniu spironolaktonu chorym z niewydolnością nerek, u których wzrasta ryzyko wystąpienia hiperkaliemii [64].

Korzystny wpływ blokady receptora aldosteronu w niewydolności serca można częściowo wiązać z zahamowaniem włóknienia w mięśniu sercowym. Wskazuje na to obserwacja, że u chorych z niewydolnością serca wzrasta stężenie we krwi aminokońcowego peptydu prokolagenu III — markera procesu włóknienia, natomiast spironolakton powoduje jego obniżenie [65, 66].

Interesujące są też badania, w których wykazano, że spironolakton modyfikuje korzystnie funkcję śródbłonna u chorych z niewydolnością serca [67].

Zawał serca

Na uwagę zasługują wyniki badań nad wpływem spironolaktonu u chorych z ostrym zawałem serca [68]. Badania przeprowadzono u 134 chorych z zawałem ściany przedniej serca po przebytej rewaskularyzacji. Wszyscy chorzy otrzymywali inhibitor konwertazy angiotensyny, a u 65 chorych dołączono spironolakton. Leczenie rozpoczęto bezpośrednio po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. W podgrupie chorych otrzymujących skojarzone leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny i antagonistą receptora aldosteronu wykazano korzystniejszy wpływ na przebudowę lewej komory serca niż u chorych otrzymujących sam inhibitor konwertazy. Stwierdzono także wyraźne zmniejszenie wychwytu aldosteronu przez mięsień sercowy oraz obniżenie stężenia w osoczu aminokońcowego peptydu prokolagenu III. Autorzy konkludują, że korzystny wpływ blokady receptora aldosteronu mógł się wiązać z zahamowaniem włóknienia w mięśniu sercowym.

W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi wprowadzony do praktyki klinicznej nowy antagonist receptoru aldosteronu — eplerenon [69]. Związek ten charakteryzuje się wysoką selektywnością wobec receptorów aldosteronu i jest pozbawiony działań niepożądanych związanych ze stosowaniem spironolaktonu — głównie ginekomastii i zaburzeń potencji.

Godne odnotowania są wyniki badań znanych pod akronimem EPHESES, opublikowanych w 2003 roku [69]. Badania przeprowadzono u 6200 chorych z dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa < 40%) we wczesnej fazie zawału serca. Eplerenon dołączony do standardowej terapii i podawany przez ponad rok spowodował zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 15%, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17% oraz zmniejszenie nagłych zgonów o 21%. Ryzyko hiperkaliemii w trakcie przyjmowania eplerenonu znacznie wzrosło u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min. Pozostali chorzy, otrzymujący eplerenon, charakteryzowali się porównywalnym stężeniem potasu w osoczu jak chorzy w grupie kontrolnej. Korzystny wpływ antagonisty aldosteronu na rokowanie nie jest w pełni wyjaśniony. Przypuszcza się, że eplerenon hamuje procesy włóknienia mięśnia sercowego, obniża stres oksydacyjny, poprawia funkcję śródbłonna i działa antyagregacyjnie. Autorzy sugerują również możliwy, korzystny wpływ eplerenonu na obniżenie aktywności współczulnej, przyczyniający się do zmniejszenia ryzyka groźnych dla życia zaburzeń rytmu [71].

Trzeba zwrócić uwagę, że w ostatnio opublikowanych wytycznych 7 Raportu JNC zalecono stosowanie antagonistów receptora aldosteronu w terapii u chorych z niewydolnością serca współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym oraz po zawale serca [72].

Duże zainteresowanie wzbudziły doniesienia kliniczne, poświęcone działaniu hipotensyjnemu eplerenonu. W wieloośrodkowych badaniach, przeprowadzonych u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących eplerenon, wykazano wysoką skuteczność hipotensyjną, dobrą tolerancję leku oraz mniejszą częstość objawów ubocznych niż w grupie chorych leczonych spironolaktonem [73]. W innych wieloośrodkowych badaniach wykazano, że u chorych na nadciśnienie tętnicze dołączenie eplerenonu do inhibitora konwertazy lub antagonisty receptora angiotensyny II nasilało efekt hipotensyjny tych leków [74]. Trzeba dodać, że eplerenon, podawany w dawce 50–200 mg, u chorych w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym wywoływał efekt hipotensyjny, zbliżony do amlodypiny w dawce 2,5–10 mg [75].

Na zakończenie, warto wspomnieć o interesującym doniesieniu, przedstawionym na 27. Między-

narodowej Konferencji poświęconej aldosteronowi, która odbyła się w 2001 roku w Denver (Stany Zjednoczone). Eplerenon u królików z doświadczalną miażdżycą spowodował wyraźne zmniejszenie nasilenia zmian naczyniowych [76]. Wyniki tych badań sugerują możliwość udziału aldosteronu w złożonej patogenezie miażdżycy.

Podsumowanie

Aldosteron — hormon o kluczowym znaczeniu w długofalowej regulacji objętości wewnątrznaczyniowej i ciśnienia tętniczego — wykazuje zdolność oddziaływania na istotne procesy patofizjologiczne. W przeprowadzanych ostatnio badaniach ukazano nowe biologiczne właściwości aldosteronu i ich znaczenie w rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Wyznaczyły one także bardzo obiecujący kierunek w terapii chorób układu krążenia.

Streszczenie

W ostatnich dwóch dekadach dokonał się istotny postęp w poznaniu nowych biologicznych właściwości aldosteronu. Wykazano, że aldosteron jest wytwarzany nie tylko w nadnerczach, ale także w sercu i ścianie naczyń krwionośnych. Wywiera niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy — sprzyja rozwojowi włóknienia w sercu i ścianie naczyń, wykazuje również działanie proarytmogenne.

W ostatnich latach podkreślany jest związek aldosteronu z rozwojem pierwotnego nadciśnienia tętniczego i pierwotnego hiperaldosteronizmu, rozwijane są także badania nad jego udziałem w przebiegu niewydolności serca czy zawału serca.

Postulowana jest rola aldosteronu w patofizjologii nadciśnienia pierwotnego. Ostatnio akceptuje się pogląd, że patogenezą nadciśnienia pierwotnego jest złożona i wieloczynnikowa. Wykazanie nowych właściwości omawianego hormonu pozwala przypuszczać, że może mieć on znaczenie czynnika patogenetycznego zwłaszcza w rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia pierwotnego.

Pierwotny hiperaldosteronizm jest postacią nadciśnienia tętniczego pozwalającą na przesłedzenie bezpośredniego wpływu aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy. Chorzy z nadmierną, autonomiczną sekrecją aldosteronu w przebiegu gruczolaka lub przerostu nadnerczy charakteryzują się często ciężkim, opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie ostatnio przeprowadzonych badań

można sądzić, że powikłania narządowe w pierwotnym hiperaldosteronizmie spowodowane są nie tylko podwyższonym ciśnieniem tętniczym, ale także bezpośrednim uszkadzającym wpływem aldosteronu na serce i naczynia.

Od dawna wiadomo, że w przebiegu niewydolności serca sekrecja aldosteronu jest zwiększona, co przyczynia się do wzmożonej reabsorpcji sodu i wody w nerkach i prowadzi do wzrostu wolemii.

Wyniki wielośrodkowego badania znanego pod akronimem RALES wykazały, że zastosowanie antagonisty receptora aldosteronu — spironolaktonu — znacząco poprawia rokowanie u chorych z niewydolnością serca. Wykazano także, że nowy antagonist aldosteronu — eplerenon — korzystnie wpływa na rokowanie u chorych z dysfunkcją lewej komory serca po przebytych zawale serca.

Podsumowując, aldosteron jako hormon o znaczącej roli w długofalowej regulacji objętości wewnątrz-naczyniowej i ciśnienia tętniczego wykazuje zdolność do oddziaływania na istotne procesy patofizjologiczne w wielu stanach chorobowych.

słowa kluczowe: aldosteron, antagoniści aldosteronu, aktywność biologiczna, ryzyko choroby układu krążenia, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 4, strony 271–279.

Piśmiennictwo

- Kaplan N. Kaplan's Clinical Hypertension. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2002.
- Czekalski S. Rola układu dokrewnego w regulacji ciśnienia tętniczego. W: Krupa-Wojciechowska B., Rutkowski B. (red.). Nadciśnienie tętnicze w codziennej praktyce. MAKmed, Gdańsk 1997.
- Januszewicz A., Ignatowska-Świtalska H. Pierwotny hiperaldosteronizm. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
- Foster R.H., MacFarlane C.H., Bustamante M.O. Recent progress in understanding aldosterone secretion. *Gen. Pharmac.* 1997; 28: 647–651.
- Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction; a paradigm shift. *J. Hypertens.* 2001; 19: 829–842.
- Young M.J., Funder J.W. Mineralocorticoid receptors and pathophysiological roles of aldosterone in the cardiovascular system. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1465–1468.
- Park J., Schiffrin E.L. Hypertrophy in aldosterone-infused rats: role of endothelin-1. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 164–169.
- Auchus R.J. Aldo is back: recent advances and unresolved controversies in hyperaldosteronism. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; 12: 153–159.
- Ibrahim H.N., Hostetter T.H. Aldosterone in renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; 12: 159–165.
- Tuck M. Does aldosterone modulate central control of blood pressure? *J. Hypertens.* 2002; 20: 1079–1080.
- Zdrojewicz Z., Sztuka-Pietkiewicz A., Pietkiewicz W. Rola receptorów mineralokortykoidowych w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 3: 209–215.
- Fuller P.J. Aldosterone's effects and mechanism of action. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet.* 1997; 4: 218–224.
- Alzamora R., Michea L., Marusic E.T. Role of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase on nongenomic aldosterone effects in human arteries. *Hypertension* 2000; 35: 1099–1104.
- Bonvalet J.P., Alfaidy N., Farman N. i wsp. Aldosterone: intracellular receptors in human heart. *Eur. Heart J.* 1995; 16 (supl. N): 92–97.
- Christ M., Douwes K., Eisen C. i wsp. Rapid effects of aldosterone on sodium transport in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995; 25: 117–123.
- Wehling M., Neylon C.B., Fullerton M. i wsp. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca^{2+} in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1995; 76: 973–979.
- Robert V., Heymes C., Silvestre J.S. i wsp. Angiotensin AT₁ receptor subtype as a cardiac target of aldosterone. Role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension* 1999; 33: 981–986.
- Funder J.W. Central effects of mineralocorticoids on blood pressure: new answers, new questions. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1715–1716.
- Kornel L. Colocalisation of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase and mineralocorticoid receptors in cultured vascular smooth muscle cells. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7 (1): 100–103.
- Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T. i wsp. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 1995; 25: 170–173.
- Takeda Y., Miyamori I., Inaba S. i wsp. Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 45–48.
- Silvestre J.S., Robert V., Heymes C. i wsp. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (9): 4883–4891.
- Gomez-Sanchez C.E., Foecking M.F., Gomez-Sanchez E.P. Aldosterone esters and the heart. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 200S–205S.
- Young M., Fullerton M., Dilley R., Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 2578–2583.
- Nicoletti A., Heudes D., Hinglais N. i wsp. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 26: 101–111.
- Schunkert H., Hense H.W., Muscholl M. i wsp. Associations between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Heart* 1997; 77: 24–31.
- Brilla C.G., Weber K.T. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1992; 120: 893–901.
- 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–16A.
- Benetos A., Lacolley P., Safar M.E. Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Arteriosclerosis Thromb. Vasc.* 1997; 17: 1152–1156.
- Ulian M.E., Schelling J.R., Linas S.L. Aldosterone enhances angiotensin II receptor binding and inositol phosphate responses. *Hypertension* 1992; 20: 67–73.
- Brown N.J., Kim K., Chen Y. i wsp. Synergistic effect of adrenal steroid and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 336–344.

32. Rocha R., Chander P.N., Khanna K. i wsp. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 457–458.
33. Rocha R., Chander P.N., Zuckerman A., Stier C.T. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33 (2): 232–237.
34. Gomez-Sanchez E.P. Mineralocorticoid modulation of central control of blood pressure. *Steroids* 1995; 60: 69–72.
35. Rahmouni K., Barthelmebs M., Grima M. i wsp. Influence of sodium intake on the cardiovascular and renal effects of brain mineralocorticoid receptor blockade in normotensive rats. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1829–1834.
36. Tanaka J., Fujita H., Matsuda S. i wsp. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in microglial cells: the two receptors mediate differential effects of corticosteroids. *Glia* 1997; 20: 23–37.
37. Sosa-Leon L.A., McKinley M.J., McAllen R.M., May C.N. Aldosterone acts on the kidney, not the brain, to cause mineralocorticoid hypertension in sheep. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1203–1208.
38. Wang W. Chronic administration of aldosterone depressed baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994; 24: 571–575.
39. Yee K.M., Struthers A.D. Aldosterone blunts baroreflex response in man. *Clin. Sci.* 1998; 95: 687–692.
40. Weber M.A., Purdy R.E. Catecholamine-mediated effects of aldosterone on vascular smooth muscle. *Life Sci.* 1982; 30: 2009–2017.
41. Yee K.M., Pringle S.D., Struthers A.D. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1800–1807.
42. Genest J., Koiw E., Nowaczyński W. i wsp. Study of a large steroid spectrum in normal subjects and hypertensive patients. *Acta Endocr.* 1960; 35: 413.
43. Laragh J.H., Ulick S., Januszewicz W. i wsp. Aldosterone secretion in primary and malignant hypertension. *J. Clin. Invest.* 1960; 39: 1091–1106.
44. Laragh J.H., Ulick S., Januszewicz W. i wsp. Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension. *Ann. Int. Med.* 1960; 53: 259–272.
45. Schlaich M.P., Klingbeil A., M. Jacobi J. i wsp. Altered aldosterone response to salt intake and angiotensin II infusion in young normotensive men with parental history of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 117–124.
46. Yamamoto N., Yasue H., Mizuno Y. i wsp. Aldosterone is produced from ventricles in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 958–962.
47. Grandi A.M., Imperiale D., Santillo R. i wsp. Aldosterone antagonist improves diastolic function in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 647–652.
48. Januszewicz W., Sznajderman M. Patogeneza nadciśnienia tętniczego — nowe spojrzenie. W: Naruszewicz M. (red.). *Kardiologia zapobiegawcza*. Szczecin 2003.
49. Hayoz D. Left ventricular hypertrophy and remodeling of resistance arteries: the role of activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1295–1296.
50. Kokot F., Ficek R. Patogenetyczne i lecznicze aspekty układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego (RAA) wczoraj i dziś. *Kardiol. Pol.* 2001; 54: 295–301.
51. Januszewicz W., Sznajderman M., Szczepańska-Sadowska E. *Nadciśnienie tętnicze*. PZWL, Warszawa 1993.
52. Stowasser M. Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J. Hypertens.* 2000; 18: 363–366.
53. Rossi G.P., Sacchetto A., Vissentin P. i wsp. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039–1045.
54. Rossi G.P., Di Bello V., Ganzaroli C. i wsp. Excess aldosterone is associated with alterations in myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–27.
55. Prejbisz A., Postuła M., Cybulska I. i wsp. Badania biochemiczne i symptomatologia kliniczna w diagnostyce i różnicowaniu postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Kardiol. Pol.* 2003; 58: 22–26.
56. Brown N.J., Nakamura S., Ma L. i wsp. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int.* 2000; 58: 1219–1227.
57. Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Ruzylło W. (red.). *Genetyka chorób układu krążenia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002.
58. Warnock D.G. Genetic forms of human hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001; 10: 493–499.
59. Dluhy R.G., Lifton R. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 4341–4344.
60. Mizuno Y., Yoshimura M., Yasue H. i wsp. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72–77.
61. Cicoira M., Zanolta L., Rossi A. i wsp. Long term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 304–310.
62. Schmidt B.M.W., Schmieder R.E. Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 80–86.
63. Pitt B., Zannad F., Remme W. i wsp. for the Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
64. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 248: 1380–1382.
65. Zannad F., Alla F., Donsset B. i wsp. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2700–2706.
66. Modena M.G., Aveta P., Menozzi A. i wsp. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2001; 141: 41–46.
67. Farquharson C.A.J., Struthers A.D. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594–597.
68. Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A. i wsp. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2559–2565.
69. Brown N.J. Eplerenone. Cardiovascular protection. *Circulation* 2003; 107: 2512–2518.
70. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. for Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
71. Pitt B. Aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2525–2527.

72. Chobanian A. Report of the JNC 7 report on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
73. Weinberger M.H., Roniker B., Krause S.L., Weiss R.J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 709–716.
74. Krum H., Nolly H., Workman D. i wsp. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117–123.
75. White W.B., Duprez D., St-Hillaire R. i wsp. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–1026.
76. Rajagopalan S., Duquaine D., Pitt B. i wsp. Aldosterone receptor antagonism improves endothelial function in diet induced atherosclerosis. Twenty-seventh International Aldosterone Conference. Denver 2001.

