

<sup>1</sup>Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>2</sup>Department of Physiology, Hamamatsu University School of Medicine, Japan

# Układ fibrynolizy u pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nerek oraz nadciśnieniem tętniczym

## Fibrinolysis in hypertensive patients with glomerulonephritis

### Summary

**Background** The role of fibrinolysis and serotonin in glomerulonephritis is still the matter of controversy. In essential hypertension fibrinolytic activity is diminished. The aim of the study was to assess some fibrinolytic parameters, in patients with glomerulonephritis in relation to healthy volunteers.

**Material and methods** Hypertensive patients with biopsy-proven glomerulonephritis and normal renal function were treated for three months with nitrendipine (40 mg/day) (n = 18) or enalapril (20 mg/day) (n = 16). Healthy volunteers served as a control group. Activities of tPA and PAI-1 (amidolytic method), concentrations of tPA, PAI and tPA/PAI complexes (EIA) were studied by means of commercially available kits (Spectrolyse, Biopool, Sweden, Technoclone, Austria, respectively). Euglobulin clot lysis time (ECLT) was measured according to Kowarzyk and Buluk.

**Results** Diminished activity of tPA and a significant prolongation of ECLT was observed in hypertensive patients with glomerulonephritis when compared to healthy volunteers (p < 0.05). Concentration and activity of PAI were found to be higher in hypertensive patients when compared to the control group (p < 0.01). After 3 months of treatment with enalapril PAI concentration and activity decreased significantly, whereas in nitrendipine group a rise in tPA concentration was seen.

**Conclusions** Impairment in fibrinolysis in glomerulonephritis in hypertensive patients, may contribute to the increased risk of thromboembolic complications and accelerated atherosclerosis observed in these patients. Hypertensive treatment may favourably affect fibrinolysis in these patients.

**key words:** fibrinolytic system, hypotensive therapy, atherosclerosis

*Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 5, pages 336–340.*

Adres do korespondencji: prof. Jolanta Małyżko  
Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego  
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok  
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl



Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

### Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest szeroko rozpowszechnioną chorobą i dotyczy w Polsce około 30% dorosłych (9 mln osób). Tak duża populacja chorych wymaga uważnej opieki medycznej i odpowiedniej edukacji, ponieważ przy postępującym charakterze choroby dochodzi do wystąpienia powikłań wielonarządowych i związanych z tym zgonów. Nadciśnienie tętnicze występuje u ponad 80% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [1–5]. Częstość występowania nadciśnienia koreluje ze stopniem upośledzenia filtracji kłębuszkowej, rodzajem choroby nerek, płcią męską, zaawansowanym wiekiem oraz spożyciem soli kuchennej. W kłębuszkowych zapaleniach nerek najważniejsze jest obniżenie stężenia angiotensyny II za pomocą inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitor*)/sartanów. Leki te, oprócz obniżenia ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, ograniczają rozplęm mezangium stymulowanego przez angiotensynę II. Efektem jest zmniejszenie białkomoczu oraz spowolnienie postępu choroby [1–5]. Z drugiej strony, przewlekła choroba nerek sprzyja postępowi zmian miażdżycowych. Istotną rolę w rozwoju procesu miażdżycowego odgrywają zaburzenia hemostazy. Wzrost ciśnienia tętniczego, już we wczesnych fazach rozwoju nadciśnienia tętniczego, poprzez uszkodzenie ściany naczyń, może prowadzić do aktywacji układu krzepnięcia. W świetle współczesnej wiedzy punktem wyjścia dla procesu miażdżycowego jest czynnościowe lub strukturalne uszkodzenie śródbłonna, prowadzące do naruszenia jego integralności, a w efekcie do zaburzeń czynności humoralnej i wydzielniczej. Czynniki uszkadzające śródbłonek stymulują również trombocyty i aktywują proces krzepnięcia, co, szczególnie przy współistniejącym

upośledzeniu aktywności fibrynolitycznej osocza, sprzyja przyściennemu i śródściennemu odkładaniu złogów fibryny i rozwojowi blaszki miażdżycowej. Miażdżycy i jej powikłania są odpowiedzialne za wystąpienie wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, które w efekcie mogą prowadzić do zgonów w tej populacji chorych. Zwiększone ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych może być wynikiem dysfunkcji komórek śródbłonna naczyniowego, aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia oraz obniżenia aktywności fibrynolitycznej osocza. Mimo prowadzonych od wielu lat badań, patogeneza tych zaburzeń wciąż nie jest do końca poznana — tak samo jak rola układu fibrynolizy w chorobach nerek [6]. Celem pracy była ocena tego układu w populacji chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek oraz nadciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej przez nich terapii hipotensyjnej.

## Material i metody

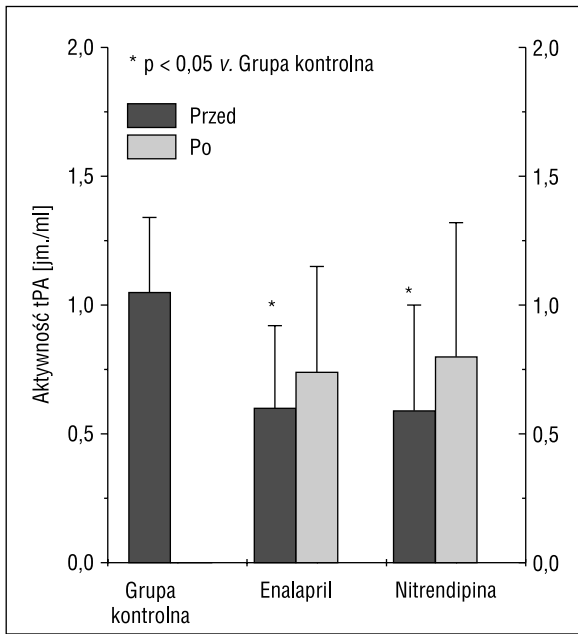
Objęto badaniem 34 chorych w wieku 40–57 lat, u których zdiagnozowano kłębuszkowe zapalenie nerek oraz nadciśnienie tętnicze. Przez 3 miesiące 16 chorych otrzymywało enalapril (20 mg/d.), zaś 18 nitrendipinę (20 mg/d.). Pacjenci nie otrzymywali żadnych leków wpływających na układ hemostazy i funkcje płytek krwi oraz leków immunosupresyjnych, w tym steroidów. Grupę kontrolną (ocena parametrów układu fibrynolizy w celu uzyskania zakresu wartości prawidłowych) stanowiło 20 zdrowych ochotników w wieku 31–57 lat. Wszystkie badania zostały wykonane przy użyciu komercyjnie produkowanych zestawów immunoenzymatycznych. Aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) i jego inhibitora (PAI, *plasminogen activator inhibitor*) badano metodą amidolityczną za pomocą gotowych zestawów firmy Bioopol, Umea, Szwecja. Antygeny tPA i PAI oznaczano metodą immunoenzymatyczną na zestawach firmy Bioopol, Umea, Szwecja. Kompleksy tPA/PAI oceniano przy użyciu zestawów firmy Technoclone, Austria. Czas lizy euglobulin (ECLT, *euglobulin clot lysis time*) oceniano metodą Kowarzyka i Buluka [7]. Uzyskane dane wyrażono za pomocą średnich z odchyleniami standardowymi, a analizę statystyczną wykonano, wykorzystując program komputerowy Statistica 6,0 dla systemu Windows. W celu oceny istotności statystycznej stosowano testy nieparametryczne dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny lub parametryczne dla zmiennych o rozkładzie normalnym dla wartości powiązanych; p uznawano za istotne statystycznie, jeżeli jego wartość była mniejsza niż 0,05.

## Wyniki

Wyniki badań przedstawiono na rycinach 1–3. Stwierdzono obniżoną aktywność tPA oraz wydłużenie ECLT u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz kłębuszkowym zapaleniem nerek w stosunku do grupy kontrolnej. Stężenie i aktywność PAI były istotnie wyższe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz kłębuszkowym zapaleniem nerek w stosunku do grupy kontrolnej. Po 3 miesiącach leczenia enalaprilem stwierdzono istotny spadek stężenia i aktywności PAI, zaś w grupie leczonej nitrendipiną istotny wzrost stężenia tPA.

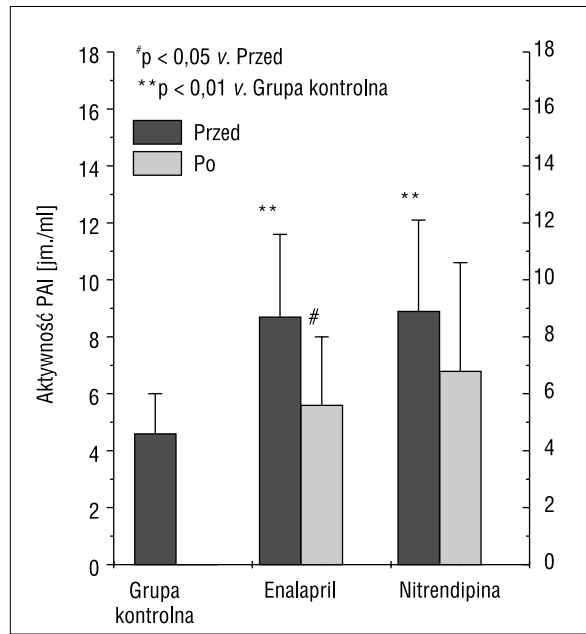
## Dyskusja

Układ fibrynolizy w chorobach nerek nie jest dobrze poznany. Na przestrzeni ostatnich lat w niewielu badaniach oceniano parametry fibrynolizy w kłębuszkowych chorobach nerek [8–12]. Więcej miejsca poświęcono temu układowi u chorych dializowanych [13–15]. W efekcie prowadzonych badań wykazano, że w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stan nadkrzepliwości krwi, z drugiej strony upośledzenie fibrynolizy. W badaniach własnych w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym stwierdzono wzrost aktywności fibrynolitycznej osocza wyrażony spadkiem aktywności TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*) z towarzyszącym równoczesnym wzrostem stężenia kompleksów plazmina- $\alpha_2$ -antyplazmina oraz wzrostem stężenia trombomoduliny, która w wysokich stężeniach ma działanie profibrynolityczne [16]. Wykazano, że w grupie leków hipotensyjnych ochronną rolę układu hemostazy pełnią ACEI. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych ACEI lub dotychczas nieleczonych hipotensyjnie obserwowano w większym stopniu aktywację układu krzepnięcia i fibrynolizy w porównaniu z chorymi leczonymi  $\beta$ -adrenolitykami [16]. Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami o subklinicznej aktywacji układu krzepnięcia i upośledzonej fibrynolizie u chorych na nadciśnienie tętnicze [17–19], również w tej pracy w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i kłębuszkowym zapaleniem nerek wykazano zmniejszoną aktywność fibrynolityczną w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Armas-Hernandez i wsp. [20] zauważyli także wzrost stężenia PAI w populacji chorych z nieleczonym nadciśnieniem w porównaniu z osobami normotensyjnymi. Kłoczko i wsp. [21] w prowadzonych przez siebie badaniach wykazali, że już we wczesnych fazach rozwoju nadciśnienia tętniczego, jeszcze bez współistnie-



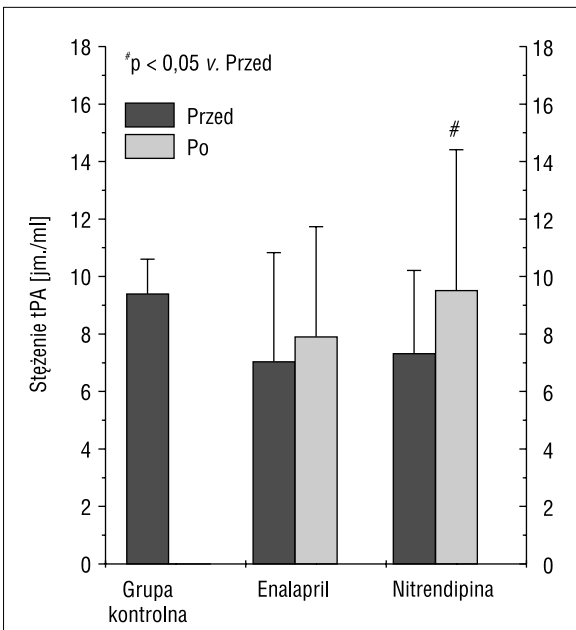
**Rycina 1.** Aktywność tPA w grupie kontrolnej oraz leczonej enalaprilem lub nitrendipiną

**Figure 1.** The activity of tPA in control group and in patients treated with enalapril or nifedipine



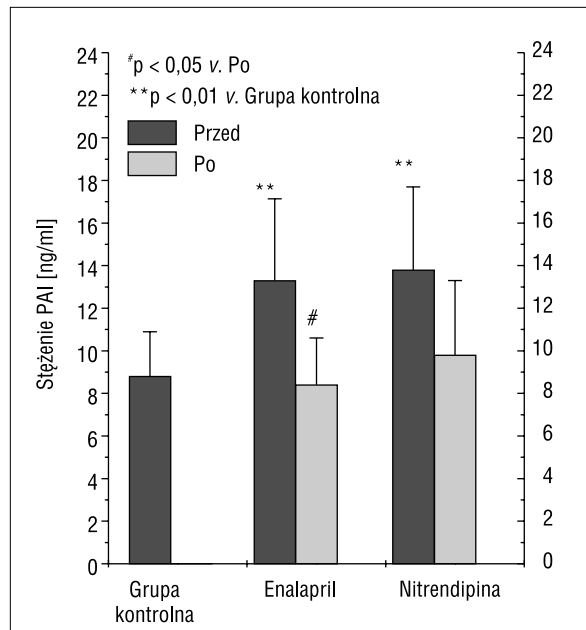
**Rycina 3.** Aktywność PAI w grupie kontrolnej oraz leczonej enalaprilem lub nitrendipiną

**Figure 3.** The activity of PAI in control group and in patients treated with enalapril or nifedipine



**Rycina 2.** Stężenie tPA w grupie kontrolnej oraz leczonej enalaprilem lub nitrendipiną

**Figure 2.** The concentration of tPA in control group and in patients treated with enalapril or nifedipine

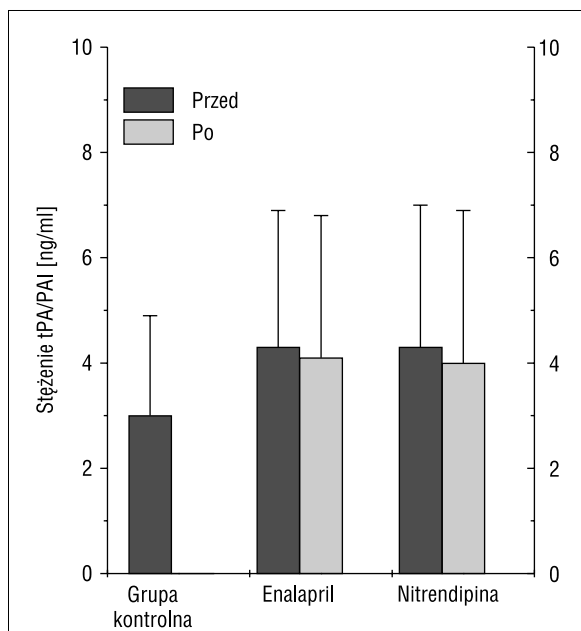


**Rycina 4.** Stężenie PAI w grupie kontrolnej oraz leczonej enalaprilem lub nitrendipiną

**Figure 4.** The concentration of PAI in control group and in patients treated with enalapril or nifedipine

jących powikłań narządowych, dochodzi do rozwoju stanu nadkrzepliwości krwi, o czym świadczą podwyższone stężenia markerów generacji trombiny. Nieco odmienne obserwacje poczynili Sechi i wsp. [18], którzy stwierdzili zależność pomiędzy stężeniami  $F_{(1+2)}$  a powikłaniami narządowymi w nadciśnieniu

pierwotnym. Podobną współzależność pomiędzy wzrostem stężenia  $F_{(1+2)}$  oraz powikłaniami narządowymi zauważyli Trifiletti i wsp. [22]. W badaniach Sakata i wsp. [23] u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wykazano, że chinapryl zwiększa aktywność fibrynolityczną, podobnie jak



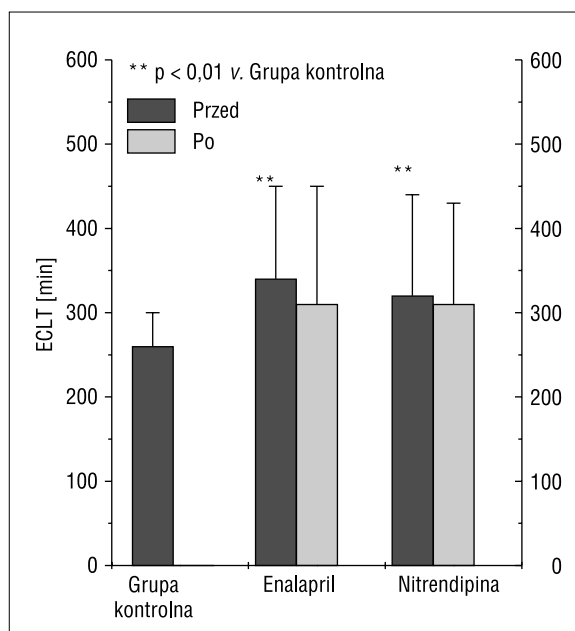
**Rycina 5.** Stężenie kompleksów tPA/PAI w grupie kontrolnej oraz leczonej enalaprilem lub nitrendipiną

**Figure 5.** The concentration of tPA/PAI complex in control group and in patients treated with enalapril or nifedipine

w badanej grupie pacjentów leczonych enalaprilem. Przypisują oni to korzystne działanie chinaprylu zmianom stężenia angiotensyny II oraz IV. Podobnie Remková i wsp. [24] udowodnili, że perindopril powoduje spadek stężenia PAI oraz tPA po miesiącu stosowaniu leku w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. Z drugiej strony Lin i wsp. [25] stwierdzili korzystne działanie lerkanidipiny na układ fibrynolizy u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, u których stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia PAI po 8 tygodniach leczenia, podczas gdy w naszej populacji zaobserwowano wzrost stężenia tPA. Antagoniści wapnia są skutecznymi lekami hipotensyjnymi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, szczególnie u osób przewodnionych. Wydaje się jednak, że mogą także oferować dodatkowe korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poprzez ich wpływ na układ fibrynolizy.

## Wnioski

Podsumowując, upośledzenie fibrynolizy u pacjentów z nadciśnieniem oraz kłębuszkowym zapaleniem nerek może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych oraz przyspieszonego rozwoju miażdżycy z jej konsekwencjami. Stosowane leki hipotensyjne mogą wywierać korzystny wpływ na układ fibrynolizy w tej populacji chorych.



**Rycina 6.** Czas lizy skrzepu euglobulinowego (ECLT) w grupie kontrolnej oraz leczonej enalaprilem lub nitrendipiną

**Figure 6.** The euglobulin clot lysis time (ECLT) in control group and in patients treated with enalapril or nifedipine

## Streszczenie

**Wstęp** Rola układu fibrynolizy w chorobach nerek nie jest do końca poznana, zaś w nadciśnieniu tętniczym samoistnym stwierdza się zmniejszoną aktywność fibrynolityczną. Celem pracy była ocena układu fibrynolizy w populacji chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek oraz nadciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej przez nich terapii hipotensyjnej.

**Materiał i metody** Objęto badaniem 34 chorych w wieku 40–57 lat, u których zdiagnozowano kłębuszkowe zapalenie nerek oraz nadciśnienie tętnicze. Przez 3 miesiące 16 chorych otrzymywało enalapril (20 mg/d.), zaś 18 nitrendipinę (20 mg/d.). Aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) i jego inhibitora (PAI) badano metodą amidolityczną za pomocą gotowych zestawów firmy Bioopol, Umea, Szwecja. Antygeny tPA i PAI oznaczano metodą immunoenzymatyczną na zestawach firmy Bioopol, Umea, Szwecja. Kompleksy tPA/PAI oceniano przy użyciu zestawów firmy Technoclone, Austria. Czas lizy euglobulin (ECLT) oceniano metodą Kowarzyka i Buluka.

**Wyniki** Stwierdzono obniżoną aktywność tPA oraz wydłużenie ECLT u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz kłębuszkowym zapaleniem nerek w stosunku do grupy kontrolnej. Stężenie i aktywność PAI były istotnie wyższe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz kłębuszkowym zapaleniem nerek w stosunku do grupy kontrolnej. Po 3 miesiącach leczenia enalaprilem stwierdzono istotny spadek stężenia i aktywności PAI, zaś w grupie leczonej nitrendipiną istotny wzrost stężenia tPA.

**Wnioski** Upośledzenie fibrylizacji u pacjentów z nadciśnieniem oraz kłębuszkowym zapaleniem nerek może przyczynić się do zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych oraz przyspieszonego rozwoju miażdżycy z jej konsekwencjami. Stosowane leki hipotensyjne mogą wywierać korzystny wpływ na układ fibrylizacji w tej populacji chorych.

**słowa kluczowe:** układ fibrylizacji, leki hipotensyjne, miażdżycy

*Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 5, strony 336–340.*

## Piśmiennictwo

1. Mailloux L.U., Haley W.E. Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 705.
2. Adamczak M., Zeier M., Dikow R. i wsp. Kidney and hypertension. *Kidney Int.* 2002; 61 (supl. 80): 62–67.
3. Valentin J.P., Diu C., Muldowney W.P. i wsp. Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1302.
4. Buckalew V.M. Jr, Berg R.L., Wang S.R. i wsp. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: The modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 811.
5. London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. i wsp. Salt and water retention and calcium blockade in uremia. *Circulation* 1990; 82: 105.
6. Malyszko J., Malyszko J.S., Mysliwiec M. i wsp. Hemostasis in kidney diseases. *Ann. Acad. Med. Bial.* 2005; 50: 126–131.
7. Kowarzyk H., Buluk K. Postępy badań nad krzepnięciem krwi. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1950; 2: 1–4.
8. Gibinski K., Nowak A. The kidney and fibrinolysis in man. *Experientia* 1968; 24: 787–788.
9. Ito T., Niwa T., Matsui E. Fibrinolytic activity in renal disease. *Clin. Chim. Acta.* 1972; 36 (1): 145–151.
10. Miagkov I.I., Nazar P.S. Functional status of the hemostatic and fibrinolytic systems in patients with clinical variants of chronic glomerulonephritis. *Ter. Arkh.* 1989; 61: 123–126.
11. Nazar P.S., Cherniavskaia G.F. The kallikrein-kinin, coagulation and fibrinolytic systems of the blood in patients with chronic glomerulonephritis and the hypertension syndrome. *Vrach. Delo.* 1989; 6: 6–8.
12. Shen Z.X., Wang H.L., Luo B.R. Clinical research of hypercoagulation in patients with diabetes mellitus, glomerular diseases and pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1990; 29: 402–405, 444.
13. Malyszko J., Malyszko J.S., Mysliwiec M. Comparison of hemostasis between CAPD and HD patients. *Perit. Dial. Int.* 2001; 21: 158–165.
14. Malyszko J., Malyszko J.S., Hryszko T. i wsp. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) and markers of endothelial cell injury in dialyzed patients with diabetic nephropathy. *Thromb. Haemost.* 2004; 91: 480–486.
15. Malyszko J., Malyszko J.S., Wolczynski S. i wsp. Adiponectin is related to CD146, a novel marker of endothelial cell activation/injury in chronic renal failure and peritoneally dialyzed patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4620–4627.
16. Malyszko J., Tymcio J. Aktywowany trombiną inhibitor fibrylizacji — TAFI i inne parametry układu hemostazy u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 36–41.
17. Blann A.D., Naqvi T., Waite M. i wsp. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1993; 7: 107–111.
18. Sechi L.A., Zingaro L., Catena C. i wsp. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 978–985.
19. Lip G.Y. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 975–977.
20. Armas-Hernández M.J., Hernández-Hernández R., Armas-Padilla M.C. i wsp. Fibrinolytic system in normotensive subjects and hypertensive patients. *Am. J. Ther.* 2007; 14: 177–182.
21. Kloczko J., Wojtukiewicz M.Z., Galar M. i wsp. Prothrombin activation fragment 1 + 2 and thrombin-antithrombin-III complexes in plasma of patients with essential arterial hypertension. *Pol. J. Pharmacol.* 1996; 48: 233–235.
22. Trifiletti A., Scamardi R., Pizzoleo M.A. i wsp. Increased indexes of thrombin activation in advanced stages of hypertension. *Haemostasis* 2001; 31: 49–54.
23. Sakata K., Pawlak R., Urano T. i wsp. Effects of a long-term pharmacological interruption of the renin-angiotensin system on the fibrinolytic system in essential hypertension. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002; 32: 67–75.
24. Remková A., Kratochvíl'ová H., Durina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2008; 22: 338–345.
25. Lin T.H., Voon W.C., Yen H.W. i wsp. Lercanidipine and losartan effects on blood pressure and fibrinolytic parameters. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2006; 22: 177–183.