

POUŽITÍ ANTAGONISTŮ ALDOSTERONU V KARDIOLOGII

MUDr. Petr Lupínek

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Článek podává přehled o antagonistech aldosteronu, vysvětluje patofyziologické podklady pro jejich užití v kardiologii, rozebírá klinické indikace a otázky bezpečnosti a monitorace léčby.

Klíčová slova: srdeční selhání, hypertenze, antagonisté aldosteronu.

USE OF ALDOSTERONE ANTAGONISTS IN CARDIOLOGY

The article gives an overview on aldosterone antagonists, explains pathophysiological basics for their use in cardiology, analyses clinical indications, problems of safety and treatment monitoring.

Key words: aldosterone antagonists, heart failure, hypertension.

Úvod

V poslední době řada experimentálních i klinických studií ukázala, že aldosteron (ALDO) kromě dlouho známého účinku na retenci sodíku způsobuje při nadměrné sekreci řadu nepříznivých změn v kardiovaskulárním systému přímo aktivací lokálních mineralokortikoidních receptorů. Při hypertenzi se často podílí na vzniku orgánového poškození jak přímo, tak i nepřímo nepříznivým ovlivněním krevního tlaku (TK). U nemocných se srdečním selháním se vysoké hladiny ALDO při aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron významně podílejí na remodelaci levé komory a progresi srdečního selhání. Vysoká hladina ALDO je omezeně, často jen dočasně ovlivněna podáním inhibitorů angiotenzinkonvertujícího enzymu (ACE) nebo antagonistů angiotenzinových receptorů. Význam antagonistů aldosteronu (AA) pro léčbu srdečního selhání byl přesvědčivě prokázán klinickými studiemi a slibné jsou výsledky klinických studií u hypertenze. Výskyt závažných nežádoucích účinků AA však klade nároky na správnou indikaci a monitoraci léčby.

Aldosteron – fyziologie a patofyziologie

Aldosteron (ALDO) je steroidní hormon secernovaný buňkami zona glomerulosa kůry nadledvin. Základním podnětem pro jeho sekreci je angiotenzin II, dále kalium a v menší míře adrenokortikotropní hormon (ACTH). Natriuretické peptidy typu A a B, somatostatín, dopamin a heparin jeho syntézu inhibují (20). Experimentální práce na zvířecích modelech a lidských tkáňových kulturách svědčí pro to, že ALDO je vytvářen i v dalších tkáních – v mozku, v srdci a v cévách, kde jsou přítomny i mineralokortikoidní receptory (2, 6, 11). Při jeho nadbytku aktivace renálních a extrarenálních receptorů vyvolává řadu patofyziologických účinků, které mohou

vést k významnému poškození kardiovaskulárního systému. Hyperaldosteronismus se dělí na primární, který nereaguje na normální zpětnovazební řízení, nebo mnohem častěji sekundární, který se rozvíjí při sníženém prokrvení ledvin např. v důsledku srdečního selhání nebo redukce efektivního plazmatického objemu (hypoalbuminemie) a je zprostředkován zvýšenou sekrecí reninu. V poslední době se však ukazuje, že toto ostré dělení je zřejmě příliš zjednodušené (12).

Vliv na cévy

Nadbytek ALDO způsobuje dysfunkci endotelu, a to i při akutním podání u zdravých dobrovolníků (8). Chronicky pak zvyšuje obsah kolagenu v tepenné stěně a snižuje tak poddajnost tepen. V mikrocirkulaci ALDO způsobuje změny až charakteru vaskulitidy s trombotickými a proliferativními změnami, což se může projevit poškozením tkání (ledviny, myokard) (17, 18).

Vliv na myokard

V myokardu nadbytek ALDO vede k fibróze, přičemž není zcela jasné, zda se jako hlavní mechanismus podílí více přímý účinek hormonu na fibroblasty nebo poškození mikrocirkulace. Zajímavé je, že v experimentu ALDO nevyvolá fibrózu při potravě chudé na sůl. Zřejmě je důležitá rovnováha mezi příjmem soli a hladinou mineralokortikoidů (4).

Hospodaření solemi a vodou

ALDO stimuluje retenci soli a vylučování draslíku aktivací $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pumpy ve všech tkáních, které sůl transportují (ledviny, žlučník, střeva, slinné a potní žlázy), přičemž kvantitativně nejvíce se podílí ledviny. Tento účinek je nejdéle známý. Sekundárně pak dochází k retenci vody. Ztráty draslíku a hořčíku mohou přispívat ke vzniku srdečních arytmií.

Další účinky

ALDO kromě toho, že zprostředkuje účinky angiotenzinu II (AT II), zvyšuje počet receptorů pro AT II v hladké svalovině cév a zabraňuje jejich desenzitizaci. V myokardu blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu, což může zvyšovat sklon k arytmiím. ALDO také snižuje aktivitu baroreflexu. Zvyšuje hladinu inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1) (5), čímž může zvyšovat riziko trombózy.

Antagonisté aldosteronu Spironolakton

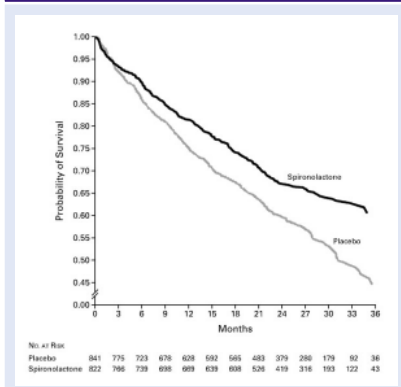
Molekula spironolaktonu byla vyvinuta v letech 1957–1959 a v roce 1960 byl lék schválen americkou FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu primárního hyperaldosteronismu, edémových stavů, esenciální hypertenze a hypokalemie (9). Jeho nevýhodou je endokrinní aktivita na dalších receptorech pro steroidní hormony, a to stimulace progesteronových receptorů a blokáda receptorů pro androgenní hormony (kromě toho je i antagonistou glukokortikoidního receptoru). Z toho vyplývají některé jeho významné vedlejší účinky – ztráta libida, u mužů gynekomastie, mastodynie a impotence, u žen nepravidelnosti menstruačního cyklu. Frekvence těchto účinků stoupá s dávkou a dobou podávání.

Spironolakton podléhá výraznému efektu prvního průchodu játry, je rychle eliminován z plazmy, ale přeměňuje se na několik dlouhodobě působících aktivních metabolitů s významným enterohepatálním oběhem. Je induktorem mikrozomálních jaterních enzymů.

Eplerenon

Eplerenon, o němž byly první údaje publikovány v r. 1987 (7), je na rozdíl od spironolaktonu vysoce selektivní pro mineralokortikoidní receptory. V klinických studiích nebyly zaznamenány vedlejší účinky z ovlivnění jiných steroidních receptorů ve větší frekvenci než

Graf 1. Kaplan-Meierova analýza pravděpodobnosti přežití pacientů v placebové skupině a ve skupině léčené spironolaktonem ve studii RALES (14)



při podání placeba. Na základě proběhlých klinických studií byl eplerenon schválen americkou FDA v září 2002 pro léčbu hypertenze a v říjnu 2003 pro léčbu srdečního selhání po srdečním infarktu. Proces registrace je v běhu i v ČR a registraci preparátu Inspira lze očekávat v krátké době. Na našem trhu zatím není k dispozici.

Na rozdíl od spironolaktonu eplerenon nepodléhá výraznému efektu prvního průchodu játry, nepřeměňuje se na aktivní metabolity – má tedy výhodnější farmakokinetický profil (9). Není induktorem mikrozomálních jaterních enzymů, ale sám je metabolizován cytochromem P3A4 a zatím není dostatek údajů o ovlivnění jeho hladiny a jeho účinku induktory nebo inhibitory tohoto enzymu.

Významným nežádoucím účinkem obou antagonistů aldosteronu je výskyt hyperkalemie, který ovšem vyplývá z podstaty jejich účinku.

Klinické použití antagonistů aldosteronu Srdeční selhání

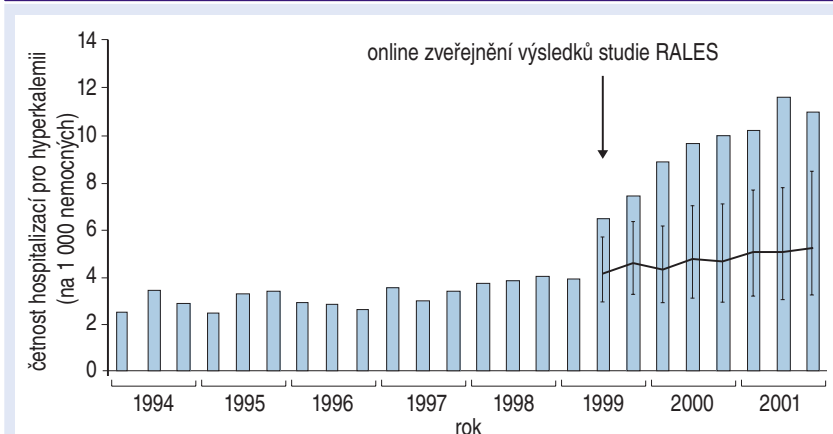
Vzhledem k výše uvedeným nepříznivým důsledkům hyperaldosteronizmu a vzhledem k tomu, že ani účinná inhibice ACE a blokáda receptorů pro AT II nejsou schopny u velké části nemocných dlouhodobě potlačit hypersekreci ALDO („aldosterone escape“), lze předpokládat příznivý účinek antagonistů aldosteronu (AA) na průběh srdečního selhání.

V současné době jsou známy výsledky dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě slepých mortalitních klinických studií s AA u srdečního selhání.

Studie **RALES** (Randomized Aldactone Evaluation Study) (14), publikovaná v roce 1999, zahrnuje 1663 pacientů ve funkční třídě NYHA III-IV, s ejekční frakcí levé komory (EF LK) pod 35%, léčených již inhibitorem ACE (pokud tolerovali) a kličkovým diuretikem.

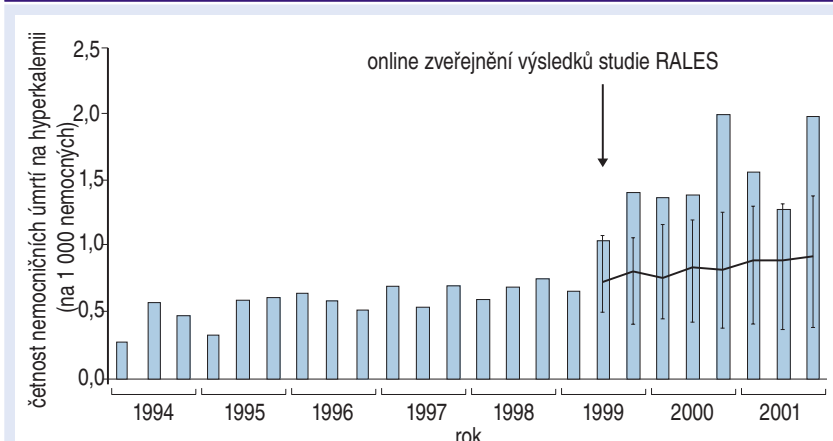
Graf 2. Četnost přijetí k hospitalizaci pro hyperkalemii u nemocných se srdečním selháním, kteří byli léčeni ACE inhibitory.

Sloupce ukazují četnost hospitalizací pro hyperkalemii během 4-měsíčních intervalů. Čára začínající v druhém intervalu roku 1999 ukazuje extrapolovanou křivku hospitalizací pro hyperkalemii odvozenou z mezinárodních ARIMA modelů, se zobrazením 95procentních konfidenčních intervalů (14)



Graf 3. Četnost hospitalizačních úmrtí při hyperkalemii u nemocných hospitalizovaných pro srdeční selhání, kteří byli léčeni ACE inhibitory.

Sloupce ukazují četnost úmrtí při hyperkalemii během 4-měsíčních intervalů. Čára začínající v druhém intervalu roku 1999 ukazuje extrapolovanou křivku úmrtí odvozenou z mezinárodních ARIMA modelů, se zobrazením 95procentních konfidenčních intervalů. (14)



Vyloučení byli nemocní se sérovým kreatininem nad 220 $\mu\text{mol/l}$ a kalemii nad 5,0 mmol/l. Pacienti v aktivně léčené větvi dostávali 25 mg spironolaktonu denně. Po 8 týdnech mohla být dávka zvýšena na 50 mg denně, pokud byly projevy progresu srdečního selhání bez hyperkalemie. Při hyperkalemii mohla být dávka snížena na 25 mg obden, upřednostněna však byla úprava ostatní medikace. Byla zakázána jiná kalium šetřící diuretika a perorální suplementace kalia nebyla doporučena, pokud nebyla hypokalemie pod 3,5 mmol/l. Kalemie byla kontrolována každé 4 týdny po dobu 12 týdnů, navíc v 1. a 5. týdnu, při zvýšení dávky na 50 mg pak ještě v 9. týdnu, pak každé 3 měsíce do 1 roku a dále každých 6 měsíců. Po průměrné době sledování 24 měsíců byla celková mortalita v placebové skupině 46%, ve skupině léčené spironolaktonem 35% (graf 1). Tato **redukce mortality o 30% byla vysoce statisticky významná a podílelo se na ní**

snížení počtu úmrtí na progresi srdečního selhání i náhlých úmrtí. Léčba spironolaktonem vedla i k významnému zlepšení symptomatologie. Z nežádoucích účinků byla nejčastější gynekomastie (u 10% mužů). Výskyt závažné hyperkalemie byl minimální.

Dysfunkce levé komory po srdečním infarktu

Studie **EPHESUS** (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) (14) zahrnuje 6632 pacientů 3–14 dnů po akutním srdečním infarktu, kteří měli EF LK <40% a známky srdečního selhání nebo EF LK <40% a diabetes. Vyloučení byli nemocní, kteří měli sérový kreatinin >220 $\mu\text{mol/l}$ nebo K^+ >5,0 mmol/l.

Celková mortalita v aktivně léčené skupině byla nižší o 15% a na tomto poklesu se významně podílela redukce náhlé smrti o 21%, snížil se i počet hospitalizací pro srdeční se-

lhání. Menší přínos antagonisty aldosteronu oproti studii RALES lze vysvětlit tím, že ve studii EPHEsus byli nemocní již většinou léčeni betablokátory (75 % vs 11 % v RALES) a měli lepší funkci levé komory (průměrná EF 33 % vs 25 %). Závažná hyperkalemie nad 6,0 mmol/l se vyskytla častěji ve skupině léčené eplerenonem oproti placebové skupině (5,5 % vs 3,9 %), přičemž rizikovým faktorem byla clearance kreatininu pod 50 ml/min.

Na základě těchto výsledků je v současné době spironolakton jednoznačně indikován u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory, kteří jsou ve funkční třídě NYHA III a IV, a eplerenon je doporučován k léčbě nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory a srdečním selháním po srdečním infarktu. Teoreticky lze očekávat přínos AA i v méně pokročilých stádiích srdečního selhání a dysfunkce levé komory, ale v tomto směru zatím nejsou dostatečná klinická data.

Hypertenze

Spironolakton je v první řadě indikován u nemocných s chirurgicky neřešitelným primárním hyperaldosteronismem (PA). Jsou to převážně nemocní s idiopatickým hyperaldosteronismem (IHA), který se vyznačuje hyperplazií kůry nadledvin a (na rozdíl od adenomu) zachovaným řízením sekrece ALDO hladinou AT II. Používání poměru ALDO/renin (aldosterone-to-renin ratio – ARR) ke screeningu PA vedlo ke zjištění, že jeho výskyt je u nemocných s hypertenzí mnohem vyšší, než se udávalo dříve, a to až 15 % (20). Současně s tím poklesl podíl adenomu kůry nadledvin na počtu diagnostikovaných nemocných s PA ve prospěch IHA. Někteří autoři soudí, že u části nemocných s esenciální hypertenzí může docházet vlivem dlouhotrvající stimulace angiotensinem II k hyperplazii zona glomerulosa a ke zvýšení citlivosti na tuto stimulaci, takže se udržuje zvýšená produkce ALDO i při poklesu plazmatické reninové aktivity a vede tak nejprve k hypertenzi s nízkou hladinou reninu a následně k rozvoji IHA, který tyto autoři považují za formu terciárního aldosteronismu a poslední neurohumorální stádium hypertenze (12). Tuto hypotézu podporují údaje ukazující, že normální odpověď na renin u nemocných s hypertenzí s nízkou hladinou reninu (19) i s IHA může být obnovena léčbou spironolaktonem (1).

Antihypertenzní účinnost spironolaktonu byla opakovaně prokázána u nemocných s PA, u hypertenze s nízkou a normální hladinou reninu a u rezistentní hypertenze, kde mohou být účinné i nízké dávky 12,5–50 mg denně (13).

Zatímco použití spironolaktonu u hypertenze je limitováno významným výskytem nežádoucích účinků, v posledních letech

byla provedena řada randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studií s eplerenonem celkem u více než 3000 nemocných s esenciální hypertenzí (9, 20). Tyto studie ukázaly, že eplerenon účinně snižuje TK v monoterapii, jako alternativa k ACE inhibitorům či blokátorům receptorů pro AT II i jako další lék přidáný do kombinace. Ve 4E-Left Ventricular Hypertrophy Study (16) eplerenon 200 mg denně vedl ke srovnatelné kontrole krevního tlaku a regresi hypertrofie levé komory jako enalapril 40 mg denně a ještě účinnější byla kombinace eplerenonu 200 mg denně s enalapilem 10 mg denně. Výsledky několika studií u nemocných s hypertenzí svědčí pro nefroprotektivní účinek eplerenonu, který může být i větší než při podání enalaprilu.

AA jsou tedy účinnými antihypertenzivy nejen u PA, ale i u esenciální hypertenze včetně jejích rezistentních forem, a zřejmě podobně jako ACE inhibitory a blokátory receptoru pro AT II brání orgánovému poškození i mechanismem nezávislým na snížení TK. Na rozdíl od jiných základních skupin antihypertenziv pro ně zatím nejsou k dispozici data z velkých studií o ovlivnění mortality a morbidit. Jejich použití je zatím jednoznačně doporučeno pro léčbu nemocných s primárním hyperaldosteronismem (po vyloučení adenomu produkujícího ALDO) a pro léčbu těch nemocných s hypertenzí, u kterých jsou AA indikováni pro srdeční selhání. Nemocní s rezistentní hypertenzí a normální nebo jen lehce sníženou funkcí ledvin mají být vyšetřeni na přítomnost PA, který je zřejmě nejčastějším typem sekundární hypertenze u těchto nemocných – bývá přítomen až ve 20 % případů (22). Vyšetření na PA by mělo být provedeno na pracovišti, které se specializuje na problematiku sekundárních hypertenzí.

Bezpečnost a úskalí léčby antagonisty aldosteronu

Po publikaci studie RALES, kde byl výskyt hyperkalemie minimální, se brzy rozšířilo podávání SPL u nemocných se srdečním selháním a současně se výrazně zvýšil výskyt závažné hyperkalemie u těchto nemocných (10) (grafy 2 a 3).

Lékaři mnohdy podávají SPL i pacientům, kteří by nesplnili vstupní kritéria studie RALES – velká část má dobrou EF LK a lehčí srdeční selhání. (Ve studii RALES byli všichni v pokročilém srdečním selhání a ve 100 % léčeni klíčovými diuretiky, jejichž kaliuretický efekt vytváří protiváhu kaliumretenčnímu účinku SPL.) Nemocní často dostávají podstatně vyšší denní dávky SPL než ve studii RALES a často užívají současně preparáty kalia i při nepřítomnosti hypokalemie. Jen

menšina nemocných je klinicky a laboratorně monitorována tak, jako ve studii RALES (3) – viz výše. Navíc v běžné populaci je více starých nemocných, u kterých je riziko hyperkalemie vyšší i při sledování na specializované klinice s pravidelnými laboratorními kontrolami (21). Zvýšená opatrnost je namístě i u nemocných s diabetem, u kterých je častější hyporeninemický hypoaldosteronismus. U některých nemocných může přidání SPL vést ke zvýšené diuréze s rozvojem prerenální uremie. Tuto tendenci je třeba včas podchytit a snížit dávku kličkového diuretika. Je proto vhodné monitorovat nejen kalemii, ale i sérový kreatinin.

U nemocných s výchozí kalemii nad 5,0 mmol/l nebo závažnější poruchou renálních funkcí (ve studii RALES vylučovací kritérium kreatinin nad 220 μ mol/l) by podávání AA nemělo být vůbec zahájeno.

Závěr

Hyperaldosteronismus, který provází srdeční selhání a často i hypertenzi, má řadu negativních dopadů na kardiovaskulární systém, dále poškozuje myokard a cévy a vede k další progresi základního onemocnění. Vysoká hladina aldosteronu je jen omezeně a dočasně ovlivněna podáním inhibitorů ACE nebo antagonistů angiotenzinových receptorů. Příznivý vliv antagonistů aldosteronu na prognózu a symptomatologii těžkého systolického srdečního selhání a srdečního selhání při systolické dysfunkci levé komory po infarktu myokardu byl přesvědčivě prokázán klinickými studiemi a slibné jsou výsledky klinických studií u hypertenze. Možnost vzniku závažné hyperkalemie však vyžaduje přesnou znalost

indikací a kontraindikací této léčby, dodržování správného dávkování, příslušnou úpravu ostatní medikace a důslednou monitoraci kale-

mie a renálních funkcí tak, jak byla prováděna v klinických studiích.

Literatura

1. Baer L, Sommers SC, Krakoff LR, Newton MA, Laragh JH. Pseudo-primary aldosteronism. An entity distinct from true primary hyperaldosteronism. *Circ Res* 1970; 27: 203–220.
2. Bonvalet JP, Alfaidy N, Farman N, et al. Aldosterone: intracellular receptors in human heart. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl. N): 92–97.
3. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 211–214.
4. Brilla CG, Weber KT. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 671–677.
5. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury. *J Nephrol* 2002; 15: 230–235.
6. Coirini H, Magarinos AM, De Nicola AF, et al. Further studies of brain aldosterone binding sites employing new mineralocorticoid and glucocorticoid receptor markers in vitro. *Brain Res* 1985; 361: 212–216.
7. De Gasparo M, Joss U, Ramjouw HP, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharm Exp Ther* 1987; 240: 650–656.
8. Farquharson CAJ, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci* 2002; 103: 425–431.
9. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 217: 27–31.
10. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–551.
11. Kornel L. Colocalization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and mineralocorticoid receptors in cultured vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1994; 7: 100–103.
12. Lim PO, Struthers AD, MacDonald TM. The neurohormonal natural history of essential hypertension: towards primary or tertiary aldosteronism? *J Hypertens* 2002; 20: 11–15.
13. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925–930.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.
16. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. The 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831–1838.
17. Rocha R, Chander PN, Zuckerman A, et al. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 232–237.
18. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol* 2002; 283: H1802–H1810.
19. Spark RF, CM OH, Regan RM. Low-renin hypertension. Restoration of normotension and renin responsiveness. *Arch Intern Med* 1974; 133: 205–211.
20. Struthers AD, Mac Donald TM. Review of aldosterone and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovascular research* 2004; 61: 663–670.
21. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Failure* 2004; 10: 297–303.
22. Zelinka T. Primární hyperaldosteronismus: diagnostikujeme v praxi příliš málo případů? In: Widimský J jr. a kolektiv: Arteriální hypertenze – současné klinické trendy. Triton, Praha 2004.