Spironolakton v léčbě hypertenze: opomíjená molekula

Jiří Veselý

Kardiologická ambulance Edumed s.r.o., Broumov

Souhrn

Spironolakton, antagonist mineralokortikoidních receptorů, je v léčbě hypertenze používán více než 50 let. Vzhledem k absenci morbiditních a mortalitních studií sice dnes nepatří v léčbě hypertenze u pacientů bez primárního hyperaldosteronizmu k lékům 1. linie, stabilně silné postavení má však v léčbě rezistentní hypertenze. Vliv spironolaktonu na snížení krevního tlaku ve vícečetných kombinacích antihypertenziv byl prokázán v řadě malých nekontrolovaných studií, významně v této oblasti přispěla i následná analýza studie ASCOT-BPLA. V posledních 10 letech bylo provedeno i několik randomizovaných studií, ve kterých byl prokázán vyšší antihypertenzní efekt spironolaktonu ve srovnání s placebem (ASPIRANT) i dalšími antihypertenzivy (PATHWAY-2). Pro klinické využití spironolaktonu jsou i u hypertoniků důležité výsledky morbiditních a mortalitních studií u pacientů s chronickým srdečním selháním – u pacientů s redukovanou ejekční frakcí redukuje spironolakton morbiditu i mortalitu, u pacientů se zachovalou ejekční frakcí pouze morbiditu. Výsledky uvedených klinických studií se odrážejí v platných doporučených postupech, ve kterých má spironolakton významné postavení v léčbě rezistentní hypertenze, primárního hyperaldosteronizmu i srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí.

Klíčová slova: doporučené postupy – hypertenze – rezistentní hypertenze – spironolakton – srdeční selhání

Spironolactone in the treatment of hypertension: a neglected molecule

Summary

Spironolactone, a mineralocorticoid receptor antagonist, is used in the treatment of hypertension for over 50 years. Due to the absence of morbidity and mortality studies, it is not considered to be a first-choice drug in the treatment of patients with primary hyperaldosteronism. However, it has a secure and stable position in the treatment of resistant hypertension. The effect of spironolactone on blood pressure lowering in antihypertensive combination therapy was demonstrated in several uncontrolled trials. The analysis of ASCOTBPLA study also contributed significantly to this area. In the last 10 years, the higher antihypertensive effect of spironolactone compared to placebo (ASPIRANT) and other antihypertensive drugs (PATHWAY-2) was proved in several randomized studies. The outcomes of morbidity and mortality studies in patients with chronic heart failure are also important for the clinical use of spironolactone in patients with hypertension – spironolactone reduces morbidity and mortality in patients with reduced ejection fraction and morbidity only in patients with normal ejection fraction. The outcomes of above-mentioned clinical studies are reflected in current guidelines in which spironolactone has an indisputable role in the treatment of resistant hypertension, primary hyperaldosteronism, and heart failure with reduced ejection fraction.

Key words: current guidelines – heart failure – hypertension – resistant hypertension – spironolactone

Úvod

Hypertenze patří i v roce 2018 stále k hlavním příčinám předčasné úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění. Přestože se jedná o onemocnění poměrně snadno diagnostikovatelné a u většiny pacientů i poměrně dobře léčitelné, je z mnoha různých důvodů dosud uspokojivě kontrolováno léčbou pouze 30 % pacientů [1].

Spironolakton – charakteristika a využití

Spironolakton (obr.) je neselektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů, z čehož vyplývá jeho ka-

lium-retenční diuretické působení. Používá se již řadu let v léčbě edematózních stavů včetně městnavého srdečního selhání [2] a primárního hyperaldosteronizmu. V posledních letech získal významné postavení v příznivém ovlivnění prognózy pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí. V současnosti narůstá jeho význam v léčbě pacientů s rezistentní hypertenzí.

Spironolakton jako antihypertenzivum

K léčbě arteriální hypertenze je spironolakton užíván již více než 50 let. Na podkladě řady studií z 60.–80. let

20. století [3] potvrzujících jeho významný efekt na snížení krevního tlaku u hyperteniků s primárním hyperaldosteronismem, ale i bez něj, patřil v některých zemích přechodně k antihypertenzivům užívaným v této indikaci v monoterapii [4] nebo s ohledem na jeho kalium-retenční účinek ve dvojkombinaci s tiazidovými diuretiky [5]. V dalším období kvůli chybění morbiditních a mortalitních studií pro léčbu arteriální hypertenze u pacientů bez primárního hyperaldosteronismu byl z prvních linií léčby postupně vytlačen zejména novějšími skupinami antihypertenziv. Nicméně jeho příznivý efekt v léčbě pacientů s rezistentní hypertenzí byl prokázán v menších nekontrolovaných studiích z 2. poloviny minulého století. Počátkem tohoto tisíciletí naše informace o efektivitě tohoto léku v kombinaci léčbě arteriální hypertenze významně rozšířila studie ASCOT-BPLA.

ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm)

V multicentrické mezinárodní randomizované studii ASCOT-BPLA byly primárně porovnávány 2 režimy léčby hypertenze – režim založený na starších a režim založený na novějších antihypertenzivech [6]. V 1. skupině byla léčba zahájena atenololem v dávce 50 mg denně, v případě nedostatečného efektu byla dávka zvýšena na 100 mg denně. V dalším kroku při nedostatečném efektu monoterapie byl přidán bendroflumetiazid v dávce 1,25 mg denně, při nedostatečné kontrole hypertenze pak v dávce 2,5 mg denně. Ve 2. skupině byla léčba zahájena amlodipinem v dávce 5 mg denně, v případě potřeby dalších kroků pak byla dávka zdvojnásobena, poté přidán perindopril v dávce 4 mg denně, ten byl následně navýšen na 8 mg denně. Při suboptimální kontrole krevního tlaku (TK) byl v dalším kroku do léčby přidán doxazosin v denní dávce 4 mg, v případě potřeby byla jeho dávka zdvojnásobena. Pokud ani uvedené trojkombinace nevedly k dostatečnému efektu, bylo protokolem doporučeno přidání dalšího antihypertenziva dle rozhodnutí investigátora, přičemž jako další léky do 4kombinace byly navrženy moxonidin a spironolakton. Přínos léčby spironolaktonem na kontrolu TK v rámci studie ASCOT-BPLA byl hodnocen v následné subanalýze publikované v roce 2007 [7].

Do studie bylo zařazeno celkem 19 257 pacientů, 1 790 z nich užívalo v průběhu studie i spironolakton.

Obr. Molekula spironolaktonu

Efekt spironolaktonu na TK a některé laboratorní parametry byl analyzován v podskupině 1 411 pacientů, kterým byl spironolakton podáván z indikace suboptimální kontroly hypertenze, ale zároveň u kterých nebyl zároveň v průběhu studie zjištěn primární hyperaldosteronismus a byly dostupné hodnoty TK před i po započetí léčby spironolaktonem. Střední věk pacientů v hodnoceném souboru byl 63 ± 8 let, 77 % tvořili muži, 44 % mělo diabetes mellitus, 27 % hypertrofii levé komory srdeční. Medián doby zahájení léčby spironolaktonem od zahájení studie byl 3,2 roku, přičemž spironolakton byl přidán do kombinace antihypertenziv, medián jejich počtu byl $2,9 \pm 0,9$. Střední doba podávání spironolaktonu byla 1,3 roku. Průměrná dávka při zahájení léčby byla 35 ± 18 mg, při ukončení sledování 41 ± 25 mg, přičemž většina pacientů zahajovala léčbu dávkou 25–50 mg denně. Během léčby spironolaktonem poklesl krevní tlak z úvodních $156,9 \pm 18,0/85,3 \pm 11,5$ mm Hg o $21,9/9,5$ mm Hg (95% CI 20,8–23,0/9,0–10,1 mm Hg; $p > 0,001$), graf 1. Ovlivnění systolického krevního tlaku nezáviselo na věku, pohlaví, přítomnosti diabetu či přiřazeném základním léčebném režimu (atenolol vs amlodipin), diastolický tlak byl více redukován u žen, starších pacientů a diabetiků. Spironolakton byl celkově dobře tolerován, k přerušení léčby pro nežádoucí účinky došlo u 6 % sledovaných. Nejčastěji se vyskytovala gynekomastie a hrudní diskomfort (6 % léčených pacientů) a hyperkalemie (2 % léčených pacientů).

Studie ASPIRANT (Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension)

Cílem investigátorů studie ASPIRANT [8,9] bylo potvrzení účinků spironolaktonu u pacientů s rezistentní hypertenzí v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii. Do studie bylo zařazeno 117 pacientů, u kterých léčba kombinací minimálně trojkombinací antihypertenziv zahrnující diuretikum nevedla k dosažení cílových hodnot krevního tlaku. Diabetici a pacienti s nefropatií (sérový kreatinin > 133 $\mu\text{mol/l}$ anebo protein-

Graf 1. TK před a po zahájení léčby spironolaktonem ve studii ASCOT-BPLA

urie > 300 mg/den), byli do studie zařazeni, pokud jejich krevní tlak při dosavadní léčbě přesahoval 130/80 mm Hg, ostatní pacienti při TK vyšším než 140/90 mm Hg. Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni k léčbě spironolaktonem v dávce 25 mg denně nebo placebem. Před zahájením léčby bylo kromě stanovení klinického krevního tlaku provedeno i ambulantní monitorování krevního tlaku, obě tato vyšetření byla provedena i po 8týdenní léčbě.

Analyzována byla data 111 pacientů průměrného věku 61 let, střední klinický TK před léčbou byl 154/92 mm Hg, při AMBP pak v denní fázi 142/82 mm Hg, 24hodinový průměr 141/80 mm Hg. Průměrný počet antihypertenziv před zahájením intervence byl v placebové skupině 4,5, ve spironolaktonové skupině 4,6. Léčba spironolaktonem vedla ve srovnání s placebem ke střední redukci klinického krevního tlaku o 6,5 mm Hg (95% CI 0,8–12,2 mm Hg), střední redukce TK při AMBP dosáhla v denní fázi 5,4 mm Hg (95% CI 0,8–10,0 mm Hg), v noční fázi 8,6 mm Hg (95% CI 2,0–15,2 mm Hg) a při 24hodinovém hodnocení 9,8 mm Hg (95% CI 5,2–14,4 mm Hg). U diastolického krevního tlaku vedla léčba pouze k nesignifikantnímu poklesu oproti placebo při užití všech uvedených způsobů hodnocení – vývoj tlaku v jednotlivých skupinách demonstuje [tab. 1](#).

Studie PATHWAY-2 (The Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy-2)

Dalším logickým krokem důležitým pro postavení spironolaktonu v léčbě rezistentní hypertenze bylo provedení studie hodnotící jeho vliv na krevní tlak ve srovnání s dalšími skupinami antihypertenziv. Ve zkřížené (cross-over) studii PATHWAY-2 byl efekt léčby spironolaktonem porovnáván nejen s placebem, ale i s beta-blokátorem a alfablokátorem. Do studie bylo zařazeno 355 pacientů s rezistentní hypertenzí, jejichž krevní tlak i při léčbě trojkombinací antihypertenziv zahrnující blokátor RAAS systému (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonistu receptoru pro angiotenzin II), blokátor vápníkových kanálů a tiazidům podobné

diuretikum převyšoval hodnotu 140/90 mm Hg. Po zařazení do studie byli pacienti randomizováni k pořadí 4 léčebných cyklů, ve kterých jim k dosavadní léčbě byl přidán v jedné denní dávce bisoprolol, retardovaný doxazosin (doxazosin MR), verospiron nebo placebo. Všechny léčebné cykly trvaly 12 týdnů, přičemž prvních 6 týdnů v cyklu byl lék užíván v nižší dávce (bisoprolol 5 mg, doxazosin MR 4 mg, verospiron 25 mg) a druhých 6 týdnů v dávce vyšší (bisoprolol 10 mg, doxazosin MR 8 mg, verospiron 50 mg). Krevní tlak se kromě klinického měření hodnotil i domácím měřením, které bylo prováděno v 6. a 12. týdnu jednotlivých léčebných cyklů. Alespoň jeden z cyklů dokončilo 314 pacientů, jejichž výsledky pak byly podrobeny statistické analýze. Střední věk v hodnoceném souboru byl 61,4 (± 9,6) let, 68,7 % tvořili muži, 46 % diabetici. Klinický tlak před zahájením studie byl 157,0 ± 14,3/90 ± 11,5 mm Hg, průměrný domácí TK 147,6 ± 13,2/84,2 ± 10,2 mm Hg. Primárním hodnoceným cílem byl domácí TK ve 12. týdnu jednotlivých léčebných cyklů. Spironolakton vedl k jeho redukci v systolické složce oproti hodnotám před zahájením studie o 12,8 mm Hg, doxazosin MR o 8,7 mm Hg, bisoprolol o 8,3 mm Hg a placebo o 4,1 mm Hg. Při srovnání s ostatními postupy byla tato redukce při léčbě spironolaktonem ve srovnání s placebem o 8,7 mm Hg výraznější ($p < 0,001$), ve srovnání s doxazosinem o 4,03 mm Hg výraznější ($p < 0,001$) a při srovnání s bisoprololem o 4,48 mm Hg výraznější ($p < 0,001$). Obdobných diferencí a obdobné statistické významnosti mezi jednotlivými léčebnými postupy bylo dosaženo i při hodnocení klinického systolického krevního tlaku. Dalším hodnoceným parametrem byla schopnost jednotlivých léčebných režimů vést k dosažení cílového systolického krevního tlaku při domácím měření – tedy hodnoty nižší než 135 mm Hg. Spironolakton vedl k dosažení tohoto cíle v 57,8 %, doxazosin MR ve 41,5 %, bisoprolol ve 43,3 % a placebo ve 24,4 % ($p < 0,001$ pro všechna jednotlivá porovnání spironolaktonu s ostatními postupy), [tab. 2](#), [graf 2](#).

Tab. 1. Vliv spironolaktonu na změnu TK ve studii ASPIRANT

hodnocený parametr	spironolakton (n = 55)	placebo (n = 56)	diference mezi skupinami**	p***
systolický TK				
klinický systolický TK, mm Hg*	-14,6 (± 15,6)	-8,1 (± 14,8)	-6,5 (-12,2; -0,8)	0,011
ABPM denní systolický TK, mm Hg	-9,3 (± 12,6)	-3,9 (± 12,1)	-5,4 (-10,0; -0,8)	0,024
ABPM noční systolický TK, mm Hg	-11,2 (± 17,6)	-2,6 (± 17,7)	-8,6 (-15,2; -2,0)	0,011
diastolický TK				
klinický diastolický TK, mm Hg*	-6,6 (± 9,6)	-4,1 (± 8,6)	-2,5 (-5,9; 0,9)	0,079
ABPM denní diastolický TK, mm Hg	-4,2 (± 8,0)	-3,2 (± 8,2)	-1,0 (-4,0; 2,0)	0,358
ABPM noční diastolický TK, mm Hg	-5,6 (± 10,5)	-2,6 (± 11,0)	-3,0 (-7,0; 1,0)	0,079

*průměr 2. a 3. klinického měření TK

**diference mezi skupinou se spironolaktonem a skupinou s placebem je vyjádřen jako rozdíl v jejich mediánech (doplňn o 95% interval spolehlivosti)

***statistická významnost byla testována Mannovým-Whitneyovým testem U

Ve výskytu nežádoucích účinků (včetně kategorie závažných) se léčba spironolaktonem nelišila od ostatních použitých léčebných režimů, častější nebyla ani nutnost vysazení léčby. Studie PATHWAY-2 tak významně posílila pozici spironolaktonu v algoritmu léčby rezistentní hypertenze, což se odrazilo i v recentně publikovaných doporučeních pro léčbu hypertenze.

Studie PRAGUE-15

Další důležité informace do mozaiky znalostí o antihypertenzivní efektivitě spironolaktonu přinesla v roce 2015 publikace studie PRAGUE-15 [11]. Do studie hodnotící vliv renální denervace ve srovnání s přidáním spironolaktonu bylo zařazeno 106 pacientů s rezistentní hypertenzí, která nebyla kontrolována dosavadní farmakoterapií. Vyloučení byli pacienti se sekundární hypertenzí a pacienti s nedostatečnou kompliancí k léčbě. K renální denervaci bylo randomizováno 52 pacientů (systolický TK před léčbou 159 ± 17 mm Hg, průměrný počet antihypertenziv před randomizací 5,1), k přidání

spironolaktonu 54 pacientů (systolický TK před léčbou 155 ± 17 mm Hg, průměrný počet antihypertenziv před randomizací 5,4). Obě léčebné strategie k poklesu 24hodinového průměrného systolického krevního tlaku při ambulantním monitorování – o 6,4 mm Hg ve skupině léčené renální denervací ($p = 0,001$) a o 8,2 mm Hg při posílení farmakologické léčby ($p = 0,002$).

Co můžeme očekávat od spironolaktonu kromě antihypertenzivního účinku?

Kromě antihypertenzivního účinku a retence kalia můžeme od antagonistů mineralokortikoidních receptorů očekávat i redukci myokardiální a vaskulární fibrózy. Nejspíše i díky tomu byl u spironolaktonu prokázán příznivý vliv na diastolickou funkci levé komory [12] a snížení výskytu srdečních arytmí [13]. U pacientů s diabetickou nefropatií spironolakton snižuje proteinurii [14]. Z velkých randomizovaných studií pak máme rozsáhlá data o přínosu této molekuly v léčbě pacientů s chronickým srdečním selháním.

Graf 2. Vliv jednotlivých druhů léčby na kontrolu domácího systolického krevního tlaku ve studii PATHWAY-2. Podíl pacientů dosahujících domácího systolického TK < 135 mm Hg

Studie RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study – The effect of spironolactone of morbidity and mortality in patients with severe heart failure)

Ve studii RALES [15] byl testován efekt spironolaktonu u pacientů s chronickým srdečním selháním s redukcí ejekční frakcí. Do studie bylo zařazeno 1 663 pacientů s ejekční frakcí levé komory ≤ 35 % převážně ve funkční třídě NYHA III a IV. Byli zařazeni pacienti v průměrném věku 65 let, 95 % užívalo ACE inhibitor, 11 % betablokátor. Pacienti byli randomizováni k léčbě spironolaktonem v dávce 25 mg 1krát denně nebo k užívání placebo. Studie trvala 3 roky, střední doba sledování byla 24 měsíců. Během této doby zemřelo v placebové skupině 386 pacientů (46 %), ve skupině léčené spironolaktonem 284 pacientů (35 %) – spironolakton tak vedl k redukci celkové mortality o 30 % (RR 0,70; 95% CI 0,60–0,82, $p < 0,001$), přičemž na tomto výsledku se podílela redukce výskytu náhlé srdeční smrti i progresu srdečního selhání. Zmírnění symptomů srdečního se-

Tab. 2. Dosažené TK ve studii Pathway-2 v jednotlivých cyklech. Průměr kontrol v závěru léčby každou z dávek

	domácí systolický TK		domácí diastolický TK	
	medián dosaženého TK (a 95% CI) v mm Hg	medián změny oproti výchozímu TK (a 95% CI) v mm Hg	medián dosaženého TK (a 95%CI) v mm Hg	medián změny oproti výchozímu TK (a 95% CI) v mm Hg
spironolakton	134,9 (134,0, 135,9)	-12,8 (-13,8, -11,8)	78,9 (78,3, 79,4)	-5,7 (-6,3, -5,1)
doxazosin MR	139,0 (138,0, 140,0)	-8,7 (-9,7, -7,7)	79,5 (78,9, 80,0)	-5,1 (-5,7, -4,5)
bisoprolol	139,4 (138,4, 140,4)	-8,3 (-9,3, -7,3)	78,3 (77,7, 78,9)	-6,3 (-6,9, -5,7)
placebo	143,6 (142,6, 144,6)	-4,1 (-5,1, -3,1)	83,1 (82,6, 83,7)	-1,4 (-2,0, -0,9)

lhaní při léčbě spironolaktonem vedlo k výraznému 35% snížení hospitalizací pro srdeční selhání (RR 0,65; 95% CI 0,54–0,77, $p < 0,001$) a ke statisticky významnému zlepšení ve funkční klasifikaci NYHA ($p < 0,001$). Oproti placebo vedla léčba spironolaktonem k vyššímu výskytu gynekomastie a bolestí na hrudi.

Studie TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with am Aldosteron Antagonist)

V roce 2014, 15 let po publikaci studie RALES, byla publikována studie TOPCAT [16] zkoumající přínos spironolaktonu u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí. Do studie bylo zahrnuto 3 445 pacientů s ejekční frakcí levé komory 45 % či vyšší převážně ve funkční třídě NYHA II a III, kteří byli randomizováni k léčbě spironolaktonem v dávce 15–45 mg denně či placebem. Primárním cílem hodnotícím efektivitu léčby byl výskyt úmrtí z kardiovaskulární příčiny, zresuscitovaná srdeční zástava a hospitalizace pro srdeční selhání. Uvedený kombinovaný cíl se v průběhu sledování (medián trvání 3,3 roky) vyskytl u 320 ze 1 722 pacientů (18,6 %) ve spironolaktonové skupině a u 351 ze 1 723 pacientů (20,4 %) v placebové skupině (RR 0,89; 95% CI 0,77–1,04, $p = 0,14$). Statisticky významné byly ovlivněny hospitalizace pro srdeční selhání, které byly zaznamenány u 12 % pacientů léčených spironolaktonem a 14,2 % pacientů užívajících placebo (RR 0,83; 95% CI 0,69–0,99, $p = 0,04$). Léčba spironolaktonem u sledovaných pacientů zvýšila výskyt hyperkalemie a snížila riziko hypokalemie.

Spironolakton v aktuálních doporučeních NICE doporučení 2011

Stávající doporučení National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) pro léčbu hypertenze u dospělých pacientů z roku 2011 [17,18] se snaží poměrně zřetelně vymezit postavení jednotlivých tříd antihypertenziv u pacientů s hypertenzí, přičemž jako léky prvních 3 linií volí v závislosti na věku a rase v odlišném pořadí nasazení inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonisty receptoru pro angiotenzin II, blokátory vápníkových kanálů a tiazidům podobná diuretika. Spironolakton je spolu s betablokátory a alfablokátory řazen mezi léky 4. linie u pacientů s rezistentní hypertenzí. Jako lék 4. volby je spironolakton doporučován při kalemii nepřesahující 4,5 mmol. Při kalemii vyšší je doporučováno navýšení dávky tiazidům podobných diuretik (chlortalidonu nebo indapamidu).

Evropská doporučení 2013 a 2016

Společná doporučení Evropské hypertenziologické společnosti a Evropské kardiologické společnosti z roku 2013 pro management arteriální hypertenze připomínají roli spironolaktonu u pacientů se srdečním selháním, u pacientů s hypertenzí jej pak doporučují jako lék 3. či 4. linie. Pro léčbu rezistentní hypertenze je spironolakton doporučován v dávce 25–50 mg denně, v případě primárního hyperaldosteronizmu autoři doporučují zahájit léčbu dávkou 12,5–25 mg denně a nejnižší efektivní dávku hledat postupnou titrací, přičemž lze titrovat do dávek přesahujících 100 mg denně.

Jasně postavení má spironolakton i v evropských recentních doporučeních pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016 [20]. U pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí jsou antagonisté mineralokortikoidních receptorů (spironolakton a eplerenon) doporučovány u všech pacientů s EF levé komory ≤ 35 %, kteří přes léčbu betablokátory a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu zůstávají symptomatictí, s cílem redukovat mortalitu a hospitalizace pro srdeční selhání. Léčba má být zahájena dávkou 25 mg denně, cílová dávka je pak 50 mg denně. Doporučení obsahují praktické návody na frekvenci monitorace kalemie a renálních funkcí i návrhy úprav dávky spironolaktonu při různých úrovních zvýšení kalemie či sérového kreatininu. U srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory zatím nebyl prokázán vliv spironolaktonu na redukci celkové mortality, jeho podávání může ale vést ke snížení hospitalizací pro srdeční selhání.

Česká doporučení 2017

V poslední verzi Diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi z roku 2017 [21] je použití antagonistů mineralokortikoidních receptorů v léčbě hypertenze vyčleněno pro speciální situace – pro léčbu rezistentní hypertenze je doporučován spironolakton v dávce 12,5–25 mg denně, při konzervativní léčbě primárního hyperaldosteronizmu pak spironolakton v dávce 25–100 mg denně. V případě intolerance spironolaktonu je doporučován eplerenon či amilorid. V části věnované kombináční léčbě se pak autoři přímo odkazují na studii PATHWAY-2 s tím, že v případě hypertenze rezistentní k léčbě trojkombinací antihypertenziv se přidání malé dávky spironolaktonu (25 mg) osvědčuje za častějšího monitorování mineralogramu a renálních funkcí.

Tab. 3. Nežádoucí události při jednotlivých typech léčby ve studii PATHWAY-2

	spironolakton	doxazosin MR	bisoprolol	placebo	P
závažné nežádoucí události	7 (2 %)	5 (2 %)	8 (3 %)	5 (2 %)	0,82
jakákoliv nežádoucí událost	58 (19 %)	67 (23 %)	68 (23 %)	42 (15 %)	0,036
vysazení pro nežádoucí událost	4 (1 %)	9 (3 %)	4 (1 %)	3 (1 %)	0,28

Americká doporučení 2017

V listopadu roku 2017 byla publikována společná doporučení American College of Cardiology a American Heart Association pro prevenci, detekci, hodnocení a management vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů. Nejzásadnější novinkou je změna hodnoty krevního tlaku, který je již považován za hypertenzi, z 140/90 mm Hg na 130/80 mm Hg. Tato hodnota krevního tlaku je považována pro většinu pacientů s hypertenzí za horní hranici cílové hodnoty, což v praxi přináší nutnost častějšího využití vícečetných kombinací antihypertenzivně působících léků. Spironolakton a epleronon by dle těchto nejrecentnějších doporučení měly být preferovány nejen u primárního hyperaldosteronizmu, ale i u rezistentní hypertenze obecně.

Závěr

Spironolakton je lék, jehož antihypertenzivní účinnost u pacientů s rezistentní hypertenzí byla prokázána v celé řadě klinických studií. Díky významnějšímu efektu na snížení krevního tlaku v porovnání s některými dalšími terapeutickými postupy je v současných doporučeních řazen k lékům, které bychom měli u pacientů s rezistentní hypertenzí bez primárního hyperaldosteronizmu preferovat jako antihypertenziva 4. linie.

Literatura

1. Cífková R, Bruthans J, Adámková V et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa 2011; 53(4–5): 220–229.
2. Horký K, Küchel O. Užití spironolaktonu v terapii městnavé srdeční slabosti. Sborník lékařský 1963; 65(7): 209–220.
3. Wolf RL, Mendlowitz M, Roboz J et al. Treatment of hypertension with spironolactone. JAMA 1966; 198(11): 1143–1149.
4. Jeunemaitre X, Kreft-Jais C, Chatellier G et al. Long-term experience of spironolactone in essential hypertension. Kidney Int 1988; 26(Suppl): S14–S17.
5. Toner JM, Brawn LA, Yeo WW et al. Adequacy of twice daily dosing with potassium chloride and spironolactone in thiazide treated hypertensive patients. Br J Clin Pharmacol 1991; 31(4): 457–461.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. [ASCOT investigators]. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazid as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. Lancet 2005; 366(9489): 895–905. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)>.
7. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension 2007; 49(4): 839–845. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000259805.18468.8c>>.
8. Václavík J, Sedlák R, Plachý M et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT) – study protocol. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2011; 155(2): 143–148.
9. Václavík J, Sedlák R, Plachý M et al. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Hypertension 2011; 57(6): 1069–1075. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169961>>.
10. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015; 386(10008): 2059–2068. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)>.
11. Rosa J, Widimský P, Waldauf P et al. Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension. One-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. Hypertension 2016; 67(2): 397–403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526>>.
12. Grandi AM, Imperiale D, Santillo R et al. Aldosterone antagonist improves diastolic function in essential hypertension. Hypertension 2002; 40(5): 647–652.
13. Shah NC, Pringle SD, Donnan PT et al. Spironolactone has antiarrhythmic activity in ischaemic cardiac patients without cardiac failure. J Hypertens 2007; 25(11): 2345–2351. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282e9a72d>>.
14. Sato A, Hayashi K, Naruse M et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. Hypertension 2003; 41(1): 64–68.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone of morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341(10): 709–717. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>>.
16. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. Spironolactone for Heart Failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014; 370(15): 1383–1392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>>.
17. [National Institute for Health and Clinical Excellence]. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. CG127. 2011. Updated 2016. Dostupné z WWW: <<http://guidance.nice.org.uk/CG127/Guidance/pdf/English>>.
18. Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance. BMJ 2011; 343: d4891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d4891>>.
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31(7): 1281–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>>.
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2016; 37(27): 2129–2200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>>. Erratum in Erratum. [Eur Heart J 2018].
21. Widimský J, Filipovský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2017. Dostupné z WWW: <www.hypertension.cz/sqlcache/navrh-csh-2017-text.pdf>.
22. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; 71(19): e127–e248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>>. Erratum in Correction. [J Am Coll Cardiol 2018].

MUDr. Jiří Veselý

✉ vesely.edumed@gmail.com

Kardiologická ambulance Edumed, s.r.o., Broumov
<http://www.edu-med.cz/>

Doručeno do redakce 28. 2. 2018