

Postavení eplerenonu v terapii kardiovaskulárních onemocnění

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Eplerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů. Je schválen pro terapii chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory a pro léčbu pacientů po infarktu myokardu komplikovaném srdečním selháním a dysfunkcí levé komory. Je také doporučen pro léčbu primárního hyperaldosteronismu a terapii rezistentní arteriální hypertenze.

Klíčová slova: eplerenon, mineralokortikoidní receptory, srdeční selhání, hyperaldosteronismus, rezistentní hypertenze.

Role of eplerenone in the treatment of cardiovascular diseases

Eplerenone is a selective mineralocorticoid receptor antagonist. Its approved for the therapy of patients with chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and for the patients after myocardial infarction complicated by heart failure and left ventricular dysfunction. It's also recommended for the therapy of primary hyperaldosteronism and the treatment of drug resistant hypertension.

Key words: eplerenone, mineralocorticoid receptors, heart failure, hyperaldosteronism, resistant hypertension.

Úvod

Eplerenon je jedním ze zástupců antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA). Jeho účinek spočívá v blokádě receptoru pro aldosteron na úrovni sběrného kanálku v kůře ledvin, tím snižuje zpětnou absorpci sodíku a vody. Jeho diuretický účinek je ale slabý. Stejně jako ostatní zástupci skupiny MRA má pomalý nástup účinku. Blokáda receptoru aldosteronu je významná ve stavech a klinických situacích spojených s hyperaldosteronismem. Příčina nadprodukce aldosteronu v zona glomerulosa nadledvin je buď primární (adenom nebo hyperplazie nadledvin), nebo sekundární, pokud je produkce stimulována zvýšenou aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (1). Typickým příkladem sekundárního hyperaldosteronismu je syndrom chronického srdečního selhání, kdy kromě zvýšené produkce aldosteronu při aktivaci RAAS je příčinou zvýšení koncentrace aldosteronu v krvi a tkáních také snížená degradace aldosteronu v játrech. Zvýšená koncentrace aldosteronu v krvi a ve tkáních je spojena s nepříznivými jevy. Aldosteron se podílí na retenci sodíku a vody.

V myokardu dochází při zvýšené koncentraci aldosteronu k apoptóze kardiomyocytů a k rozvoji myokardiální fibrózy se srdeční remodelací a zhoršením systolické i diastolické funkce komor a s progresí srdečního

selhání. Přítomnost myokardiální fibrózy zvyšuje také riziko arytmií a riziko náhlé srdeční smrti následkem maligních arytmií. K nadprodukci aldosteronu dochází zejména u pokročilého srdečního selhání, a to navzdory terapii inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II, které produkci aldosteronu částečně inhibují.

Blokáda efektu aldosteronu na úrovni receptoru je schopna tyto nepříznivé jevy omezit a zpomalit. Primární účinek eplerenonu je tedy dán blokádou receptoru aldosteronu. Na rozdíl od spironolaktonu je eplerenon více selektivní pro mineralokortikoidní receptory ve srovnání s vazbou na glukokortikoidní receptory, receptory pro progesteron a androgeny. Má proto méně nežádoucích hormonálních účinků (gynekostie u mužů, dysmenorrhea u žen a podobně) než spironolakton. Selektivní blokáda mineralokortikoidních receptorů následkem inhibice zpětné vazby je spojena se zvýšením plazmatické reninové aktivity a koncentrace aldosteronu, které však nepřevyšují účinek eplerenonu.

Klinické indikace eplerenonu – srdeční selhání

Použití eplerenonu v terapii srdečního selhání má oporu v evropských i amerických doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání (2021, resp. 2022) (2, 3).

Eplerenon je doporučen v léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF) s cílem snížit riziko úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání, zlepšuje symptomy (třída doporučení I, úroveň znalostí A – doporučení evropských společností ESC, HFA). Zvláštní pozornost vyžadují pacienti se sníženou funkcí ledvin a koncentrací kaliuma $> 5,0$ mmol/l. Eplerenon jako antagonist mineralokortikoidních receptorů (MRA) je doporučen pro léčbu srdečního selhání HFrEF NYHA II až IV s cílem snížit mortalitu a morbiditu, podmínkou je eGFR > 30 ml/min a sérová koncentrace draslíku $< 5,0$ mmol/l (třída doporučení A, úroveň znalostí A – doporučení amerických společností AHA, ACC, HFSA).

Použití eplerenonu v terapii srdečního selhání je založeno na výsledcích dvou mortalitních placebem kontrolovaných studií. Ve studii EPHESUS (Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction) bylo cílem zjistit efekt eplerenonu na morbiditu a mortalitu pacientů s akutním infarktem myokardu komplikovaných dysfunkcí levé komory a srdečním selháním. Do studie bylo zařazeno 6632 pacientů, z nichž 3313 bylo randomizováno k terapii eplerenonem v úvodní dávce 25 mg s cílovou 50 mg a 3319 nemocných dostávalo placebo. Primárním sledovaným výsledkem bylo: úmrtí z jakékoli příčiny a úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo komorová arytmie (4).

Výsledky studie byly velmi významné ve prospěch eplerenonu: během 16 měsíců sledování došlo k 478 úmrtím ve skupině léčené eplerenonem a 554 úmrtím ve skupině placebové, snížení mortality bylo o 15 % snížení relativního rizika (HR – hazard ratio 0,85; $p = 0,008$), snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo také významné (HR 0,83; $p = 0,005$), snížení rizika úmrtí z KV příčin a hospitalizace z KV příčin

(HR 0,79; $p = 0,002$). Eplerenon snížil riziko náhlé srdeční smrti (HR 0,79; $p = 0,03$) (Obr. 1). Riziko hyperkalemie bylo vyšší ve skupině pacientů léčených eplerenonem.

Druhou významnou studií byla studie EMPHASIS HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), do které byli zařazeni nemocní s chronickým srdečním selháním a mírnými symptomy (NYHA II), ale s ejekční frakcí levé komory ≤ 35 % (5). Do studie bylo zařazeno 2737 pacientů. Primárním sledovaným výsledkem (kombinovaný výsledek) bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání (heart failure hospitalization HFH). Studie byla předčasně ukončena po 21 měsících pro pozitivní efekt eplerenonu: snížení primární výsledku o 37 % (HR 0,63; $p < 0,001$), snížení rizika úmrtí o 24 % (HR 0,76; $p = 0,01$), snížení rizika HFH o 42 % (HR 0,58, $p < 0,0001$) (Tab. 1).

V klinických studiích eplerenonu u srdečního selhání HFrEF byla použita úvodní dávka 25 mg a cílová 50 mg, tyto dávky jsou uvedeny

Tab. 1. Studie EMPHASIS-HF, $n = 2737$, NYHA II, EF ≤ 30 %, $K \leq 5,0$

%	Eplerenon (cíl 50 mg)	Placebo	HR	P
Primární výsledek	18,3	25,9	0,63	$< 0,001$
Celková mortalita	12,5	15,5	0,76	0,008
KV mortalita	10,8	13,5	0,76	0,01
Hospitalizace pro srdeční selhání	12,0	18,4	0,58	$< 0,0001$

Zannad F, et al. NEJM 2011;364:11-21

Obr. 1. Výsledky studie EPHESUS, eplerenone vs. placebo. Pacienti po IM se srdečním selháním, EF ≤ 40 %

Riziko úmrtí
-15 %, $p = 0,008$

Riziko úmrtí a hospitalizace z KV příčin
-13 %, $p = 0,002$

Riziko náhlé srdeční smrti
-21 %, $p = 0,03$

Pitt, B. et al. N Engl J Med 2003;348:1309-1321

i v doporučeních odborných společností. U pacientů s pokročilým srdečním selháním je nutné v některých případech zvážit použití vyšších dávek (6). To platí zejména pro pacienty, kteří netolerují nebo mají kontraindikace pro podávání dalších blokátorů RAAS (inhibitory ACE nebo sartany).

Eplerenon byl testován v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction > 50 %), jeho použití však přineslo neutrální výsledky (7). Eplerenon může na základě konsenzu odborníků být doporučen pro léčbu srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (HFmrEF 41–50 %, indikace IIb, C).

Eplerenon však není pro léčbu pacientů s HFpEF ani HFmrEF schválen.

Eplerenon v léčbě arteriální hypertenze

Eplerenon nepatří mezi základní léky pro léčbu arteriální hypertenze, je určen pro speciální situace. Eplerenon je doporučen pro léčbu rezistentní arteriální hypertenze a při konzervativní terapii primárního hyperaldosteronismu v případě, že není tolerována léčba spironolaktonem z důvodu nežádoucích účinků. V případě rezistentní hypertenze a primárního hyperaldosteronismu jsou dávky eplerenonu doporučeny v rozmezí 50 až 200 mg denně v jedné až dvou dávkách (8).

Použití eplerenonu v praxi

Obvyklá úvodní dávka eplerenonu je 25 mg denně a terapeutická 50 mg denně. Při léčbě eplerenonem je nutná monitorace kalemie a renálních funkcí. Kontraindikací pro zahájení léčby je hypersenzitivita

na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, koncentrace draslíku v séru > 5,0 mmol/l, renální insuficience s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m², jaterní insuficience (třída C podle Child-Pugha), současné podávání draslík šetřících diuretik a doplňků stravy obsahujících draslík, současné podávání silných inhibitorů enzymu CYP3A4 (např. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klarithromycin).

Kontraindikací pro eplerenon představuje také kombinace inhibitoru ACE a ARB.

Závěry

Eplerenon patří mezi moderní léky kardiovaskulárních onemocnění. Je indikován v terapii chronického srdečního selhání HFrEF bez ohledu na etiologii ve fukční třídě NYHA II-IV. Dále je doporučen u pacientů se srdečním selháním po infarktu myokardu. Snižuje mortalitu a morbiditu pacientů s HFrEF, proto byla léková skupina MRA zařazena mezi základní léky pro léčbu tohoto syndromu.

Eplerenon je schválen pro konzervativní terapii primárního hyperaldosteronismu a v léčbě rezistentní arteriální hypertenze při intoleranci spironolaktonu. Jeho výhodou je větší tolerabilita a vyšší selektivita k mineralokortikoidním receptorům, má tak menší výskyt hormonálních nežádoucích účinků než spironolakton. Před zahájením léčby je nutné znát koncentraci draslíku v séru a odhad glomerulární filtrace. Kalemie a renální funkce je nutné monitorovat po zahájení a v průběhu léčby.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG160502.

LITERATURA

1. Málek F, Špaček R. Blokáda receptoru aldosteronu v terapii chronického srdečního selhání. *Cor Vasa*. 2002;44:32-36.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:4-131.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032.
4. 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;348:1309-21.
5. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
6. Mairani G, Málek V, Málek F. The importance of a higher dose of a mineralocorticoid receptor antagonist in reducing risk of recurrent hospitalization in a patient with advanced chronic heart failure – a case report. *Cor Vasa* 2018;60:e527-530.
7. Capuano A, Scavone C, Vitale C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Int J Cardiol*. 2015;200:15-19.
8. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence Suppl*. 2022;12(2):1-25.
9. SPC Eplerenon. Available from: file:///C:/Users/11366/Downloads/eplerenon-sandoz-spc%20(1).pdf.