

Antagonisty aldosterónu v liečbe chronického srdcového zlyhávania

P. Gavorník, L. Gašpar, A. Kunová, I. Gašparová, J. Hodulíková

II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Prvé angiologické pracovisko (PAP) Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

Súhrn: Článok predkladá prehľad aktuálnych informácií o postavení antagonistov aldosterónu v liečbe chronického srdcového zlyhávania. Medzi hlavné príčinné faktory srdcového zlyhávania patria artériová hypertenzia a kardiovaskulárna artériová choroba. Antagonisty aldosterónu majú nezastupiteľnú úlohu v liečbe III. a IV. štádia chronického srdcového zlyhávania (NYHA), ako ukázala štúdia RALES pre spironolaktón. Novšie štúdie ukázali, že spironolaktón významne zlepšuje remodeláciu ľavej komory a jej diastolickú funkciu aj v I. a II. štádiu (NYHA) chronického zlyhávania srdca. Antagonisty aldosterónu sú tiež účinné v liečbe pacientov s akútnym infarktom myokardu a zlyhávaním srdca, ako dokázala štúdia EPHEUS pre eplerenón. Mortálna štúdia EMPHASIS-HF dokázala účinnosť liečby eplerenónom aj v miernejšom II. štádiu (NYHA) chronického srdcového zlyhávania. Účinok eplerenónu sa javí ako „class effect“, pretože zreteľne pripomína účinok spironolaktónu pri ťažších formách srdcového zlyhávania. V klinickej praxi je vhodné začať liečbu spironolaktónom a eplerenón ponechať pre pacientov so spironolaktónovou intoleranciou. Toto odporúčanie je dôsledkom aj cenových rozdielov oboch liekov.

Kľúčové slová: chronické zlyhávanie srdca – liečba – antagonisty aldosterónu – spironolaktón – eplerenón

Aldosterone antagonists in chronic heart failure treatment

Summary: The article provides a review of actual information about the place of aldosterone antagonists in the treatment of chronic heart failure. Arterial hypertension and coronary artery disease are among risk factors/diseases of heart failure. Aldosterone antagonists play an important role in the treatment of NYHA class III and IV chronic heart failure, as shown by the RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) trial in the case of spironolactone. Recent trials have shown spironolactone to significantly improve left ventricular remodeling and left ventricular diastolic function in NYHA class I and II chronic heart failure. Aldosterone antagonists are also effective in treating patients after acute myocardial infarction and heart failure, as demonstrated by the EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) trial for eplerenone. The EMPHASIS-HF mortality trial has documented the efficacy of eplerenone therapy even in a milder stage of chronic heart failure NYHA class II. The effect of eplerenone seems to be a „class“ one as it closely resembles spironolactone action in the more severe forms of heart failure. In clinical practice, it may be appropriate to initiate treatment with spironolactone reserving eplerenone for patients with spironolactone intolerance. This recommendation is due to the different pricing of the two drugs.

Key words: chronic heart failure – therapy – aldosterone antagonists – spironolactone – eplerenone

Úvod

Systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) je známy vyše 110 rokov, ale obrovskej pozornosti sa mu dostalo až v posledných rokoch. Súvisí to so skutočnosťou, že zvýšené hladiny angiotenzínu II a aldosterónu sa podieľajú na vzniku a progresii viacerých kardiovaskulárnych chorôb, vrátane artériovej hypertenzie, kardiovaskulárnej artériovej choroby, zlyhávania srdca a zhoršení ich prognózy. Stimuláciou na vylúčenie renínu je hypoperfúzia vas afferens obličiek alebo znížená nálož sodíka v distálnom tubule obličiek v oblasti macula densa. Okrem toho sa renín vylučuje aj pod priamym vplyvom sympatiko-

vého systému, ktorého vlákna vyúsťujú do buniek vas afferens. Dominantné AT_1 receptory sprostredkujú väčšinu známych účinkov angiotenzínu II, ako je vazokonstrikcia, rast a proliferácia svalových buniek, kontraktilita myokardu, hypertrofia srdca, sekrécia aldosterónu, inhibícia uvoľnenia renínu a pocit smädu. AT_2 receptory, ktorých je oveľa menej, zodpovedajú za antagonistickú funkciu, ako je vazodilatácia, antiproliferácia a relaxácia myokardu [1–12].

Aldosterón v patofyziológii chronického zlyhávania srdca

Aldosterón je steroidový hormón syntetizovaný v zona glomerulosa nadob-

ličiek. V prvom kroku sa mení cholesterol na pregnenolón, ktorý sa následne mení na progesterón a 11-deoxykortikosterón. 11-deoxykortikosterón je už účinným mineralokortikoidom, ktorý sa však ďalej v sekvencii krokov konvertuje na aldosterón [1–12]. Syntézu a sekréciu aldosterónu reguluje množstvo humorálnych aj lokálnych faktorov. Hlavnými stimulátormi syntézy aldosterónu sú okrem angiotenzínu II aj hyperkaliémia a adrenokortikotropný hormón. Medzi hlavné inhibítory produkcie aldosterónu patria átriový nátriuretický peptid, heparín a androgény, avšak tieto inhibítory majú pri produkcii aldosterónu menšiu úlohu ako sti-

mulátory. Prvotnou úlohou zvýšenej tvorby a vylučovania aldosterónu je udržať cirkulujúci objem, a to pri stavoch s depléciou objemu krvi v artériovej časti ciev (zlyhanie srdca, nefrotický syndróm, cirhóza pečene). Pri sekundárnom hyperaldosteronizme však zvýšenie intravaskulárneho objemu ide na úkor zvýšenia hydrostatického filtračného tlaku v kapilárach. Daňou za udržiavanie cirkulujúceho objemu je podporovanie nežiaducej retencie tekutín v interstíciu a telových dutinách (edémy) [13]. Spolu s retenciou sodíka dochádza k stratám draslíka a horčíka. Hypokaliémia a hypomagneziemia podporujú vznik elektrickej instability srdca, čo môže spolu s ďalšími faktormi vyústiť do vzniku fatálnej komorovej dysrytmie [1–12].

V posledných dekádach sa nahromadilo mnoho dôkazov o tom, že hypertrofický rast ľavej komory, ako odpoveď na chronické hemodynamické preťaženie, závisí síce v hlavnej miere od typu, intenzity a trvania hemodynamického stimulu, ale súčasne je modulovaný mnohými non-hemodynamickými faktormi. Hlavnými stimulmi na fibrotickú prestavbu rastúceho myokardu sú angiotenzín II a aldosterón. Perivaskulárna a intersticiálna fibróza má za následok nielen zhoršenie pasívnych a aktívnych diastolických vlastností srdca a neskôr aj systolickej funkcie, ale aj sklon k elektrickej nestabilite myokardu. Aldosterón môže viacerými mechanizmami prispievať ku generalizovanej vazokonstrikcii a zvýšeniu pre- aj afterloadu. Jednak nepriamo, prostredníctvom zvýšenia retencie sodíka v cievnej stene, čím sa zvýši jej reaktivita na katecholamíny a angiotenzín II. Okrem toho aldosterón prispieva k vzniku endotelovej dysfunkcie, rastu hladkej svaloviny a fibrotického tkaniva cievnej steny. Zvýši sa nielen hrúbka, ale aj tuhosť cievnej steny, čím sa obmedzí jej vazodilatačná schopnosť. Aldosterón sa výraznou mierou podieľa aj na poruche rovnováhy autonómneho nervového systému, reprezentovanej depresiou baroreflexnej

senzitivity, ktorá je negatívnym prognostickým ukazovateľom závažných kardiovaskulárnych ochorení [14–17]. Aldosterón niektorí autori označili ako kardiovaskulárny toxín [1,2,10,14], presnejšie pseudotoxín. Pomer aldosterón/renín je samostatným prognostickým ukazovateľom akútnych instabilných orgánovovaskulárnych syndrómov u hypertenzikov [18].

Antagonisty aldosterónu

Najvýznamnejším komponentom komplexných liečebných metód chronického srdcového zlyhávania je farmakoterapia [19–21], ktorej súčasťou sú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), blokátory AT₁ receptorov pre angiotenzín II (ARB), beta-blokátory (BB), diuretiká, digoxín a v niektorých prípadoch nitráty a hydralazín [19]. K modulátorom RAAS [22] patria okrem ACEI a ARB ešte inhibítory renínu (aliskirén), ktorý zatiaľ nespĺnil očakávania, a antagonisty aldosterónu (AA) (spironolaktón, eplerenón) [19–22].

Plazmatická hladina aldosterónu môže byť pri chronickom zlyhávaní srdca až 20-krát vyššia než u zdravých osôb [1,4]. Pri podávaní ACEI alebo ARB sa pozoruje najprv zníženie hladiny aldosterónu, avšak po 2 až 4 týždňoch sa hladina aldosterónu normalizuje alebo sa vráti na pôvodnú vyššiu hodnotu. Tento jav sa nazýva aldosterón „escape“ [1,4,22]. Súvisí s tým, že ACEI neinhibujú non-ACE cesty premeny (napr. enzým chymáza) angiotenzínu I na angiotenzín II. Okrem angiotenzínu II sa na regulácii hladín aldosterónu podieľajú aj iné faktory, najmä adrenokortikotropný hormón (ACTH) a kaliémia [1,2,4–6,22]. V 3. miléniu sa používajú 4 lieky zavedené v terapii chorôb srdca a ciev pred rokom 1960: acetylsalicylová kyselina, digoxín, warfarín a spironolaktón. A práve „starý“ spironolaktón bol v posledných rokoch 20. storočia kvázi znovuobjavený a jeho farmakoterapeutický profil bol zlepšený v „mladšom“ eplerenóne [23].

Spironolaktón je neselektívny kompetitívny antagonist aldosterónových receptorov. Blokuje aj androgénne, progesterónové a glukokortikoidové receptory. Rýchlo metabolizuje prioritne v pečeni na aktívne metabolity, z ktorých sú predovšetkým kanrenón a 7- α -thiometylspirolaktón zodpovedné za antialdosterónovú aktivitu. Majú podstatne dlhší biologický polčas (až 22 hod) než samotný spironolaktón (1,5 hod), aj preto sa hlavný účinok prejaví až za 3–4 dni od začatia jeho podávania. Spironolaktón a kanrenón sú viac ako z 90 % viazané na bielkoviny, predovšetkým albumíny [1,2,4,16,22]. Medzi kontraindikácie patrí východisková kaliémia $\geq 5,0$ mmol/l a renálne zlyhávania (kreatinínemia > 250 μ mol/l). K nežiaducim účinkom patrí gynekomastia, zníženie libida až impotencia u mužov a poruchy menštruačného cyklu u žien. Hyperkaliémia $\geq 6,0$ mmol/l sa vyskytuje u 2–10 % pacientov, ktorých ohrozujú najmä komorové dysrytmie [1,4,22].

RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) bola prvá prospektívna, dvojito slepá štúdia, ktorá hodnotila vplyv spironolaktónu v malej dávke (25 mg denne, len niektorí 50 mg denne, popri ACEI a diuretikách) u 1 663 pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním III. a IV. štádia (NYHA) s ejekčnou frakciou ľavej komory (EF LK) ≤ 35 % [24]. Štúdia bola predčasne ukončená po 24 mesiacoch pre veľké rozdiely v celkovej mortalite, kardiovaskulárnej mortalite, náhlej smrti, mortalite spôsobenej progresiou zlyhávania srdca a ďalšie pozitívne ukazovatele v spironolaktónovej skupine. Treba pripomenúť, že štúdia prebiehala ešte v čase, keď BB neboli štandardnou súčasťou liečby zlyhávania srdca (len 11 % vs 10 % pacientov užívalo BB). Napriek tomu bola RALES prelomovou štúdiou, ktorá verifikovala benefit spironolaktónu na morbiditu a mortalitu pacientov s chronickým zlyhávaním srdca.

V roku 2010 bola publikovaná štúdia, v ktorej sa sledoval počas 6 mesiacov

vplyv spironolaktónu u 168 pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním I. a II. štádia (NYHA) s ejekčnou frakciou ľavej komory $\leq 40\%$. V spironolaktónovej skupine sa zistil priaznivý efekt na remodeláciu ľavej komory srdca a tiež na jej diastolickú funkciu [25].

Eplerenón je selektívny aldosterónový antagonist, ktorý blokuje aldosterónové receptory, ale na rozdiel od spironolaktónu prakticky neovplyvňuje aktivitu androgénnych, progesterónových a glukokortikoidových receptorov [4,26,27]. Eplerenón je metabolizovaný cez cytochróm P-450 (CYP) na neaktívne metabolity a neinhibuje iné izoenzymové CYP systému. Biologický polčas je 4–6 hod, asi z 50 % je naviazaný na bielkoviny a eliminovaný močom (67 %) a stolicou (32 %). Medzi kontraindikácie patrí východisková kaliémia $\geq 5,0$ mmol/l a renálne zlyhávanie (kreatinínemia > 220 μ mol/l). Opatrnosť je potrebná najmä u starších osôb a u diabetikov. Kaliémiu je treba pravidelne monitorovať. Zníženie kaliémie je možné znížením dávkovania a/alebo súčasným podávaním hydrochlorotiazidu. Na rozdiel od spironolaktónu sa nevyskytuje gynekomastia, impotencia a poruchy menštruačného cyklu [1,2,4,19,26–28].

EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [28] bola prvá veľká prospektívna, dvojito slepá štúdia, ktorá hodnotila efektívnosť a bezpečnosť eplerenónu u 6 642 pacientov so srdcovým zlyháváním po akútnom infarkte myokardu (EF $\leq 40\%$; medián EF $\leq 33\%$). Eplerenón v dávke 25 mg sa začal podávať 3.–14. deň po začiatku IM (priemerne 7. deň) s možnosťou zvýšenia dávky na 50 mg po 4 týždňoch od randomizácie (priemerná dosiahnutá dávka bola 46 mg denne). Pacienti inak užívali štandardne odporúčanú liečbu ACEI, BB, aspirín a diuretiká. Počas sledovaného obdobia 16 mesiacov došlo k signifikantnej redukcii relatívneho rizika celkovej mortality o 15 % a k signifikantnej redukcii relatívneho rizika

kombinovaného endpointu kardiovaskulárnej mortality a hospitalizácie z kardiovaskulárnej príčiny o 13 %. Zo sekundárnych cieľových ukazovateľov sa samotná kardiovaskulárna mortalita znížila o 17 %, náhla srdcová smrť sa znížila o 21 % a hospitalizácia pre zlyhávanie srdca sa znížila o 23 % [28].

Aj keď benefit z redukcie morbidita a mortality v štúdiu EPHESUS [28] bol približne polovičný v porovnaní so štúdiou RALES [24], treba poukázať na výrazné odlišnosti najmä základných charakteristík súborov chorých a rozdielnu sprievodnú liečbu zlyhávania srdca. Z tohto pohľadu ukázala štúdia EPHESUS významnú efektívnosť eplerenónu v záchrane ohrozených ľudských životov. V ďalšej súčasti EPHESUS sa zistilo, že eplerenón znižuje sérové biomarkery tvorby kolagénu [29]. Iná podštúdia EPHESUS ukázala, že redukcia mortality pri liečbe eplerenónom nezávisí od jeho diuretického a kálium šetriaceho účinku [30].

EMPHASIS-HF je štúdia, ktorej výsledky boli prednesené na kongrese American Heart Association v Chicagu v novembri roku 2010, súčasne zverejnené v on-line verzii časopisu N Engl J Med a začiatkom roku 2011 aj v jeho printovej verzii [31]. Primárnym kombinovaným endpointom bola kardiovaskulárna mortalita a hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie pri liečbe eplerenónom. V štúdiu bolo 2 737 pacientov starších než 55 rokov, so systolickým srdcovým zlyháváním miernejšieho II. stupňa (NYHA), s EF $\leq 30\%$ alebo EF ≤ 30 –35 % za predpokladu trvania QRS komplexu > 130 ms na EKG. Randomizácia sa uskutočnila počas 6 mesiacov po hospitalizácii pre kardiovaskulárnu príčinu. Ak pacienti neboli hospitalizovaní v posledných 6 mesiacoch pre kardiovaskulárnu príčinu, mohli byť tiež zaradení do štúdie, ak plazmatická koncentrácia nátriuretického peptidu B (BNP) bola ≥ 250 pg/ml alebo ak jeho N-terminálny fragment (NT-proBNP) bol ≥ 500 pg/ml u mužov

a ≥ 750 pg/ml u žien. Vylučovacie kritériá: zlyhávanie srdca III. a IV. štádia (NYHA), kaliémia $> 5,0$ mmol/l, kalkulovalá glomerulová filtrácia (GF) < 30 ml/min/1,73 m², potreba podávania kálium šetriaceho diuretika. Liečba sa začala dávkou 25 mg eplerenónu a po 4 týždňoch sa zvýšila na 50 mg denne. U pacientov s kalkulovalou GF 30–49 ml/min/1,73 m² a kaliémiou nie vyššou ako 5,0 mmol/l sa liečba začala dávkou 25 mg obdeň a potom sa zvýšila na 25 mg denne. Táto liečba sa pridala k predchádzajúcej liečbe. Kontroly sa vykonávali každé 4 mesiace. Ak sa kaliémia zvýšila na 5,5–5,9 mmol/l, dávka eplerenónu sa znížila. Pri kaliémii $\geq 6,0$ mmol/l sa liečba prerušila. Pri druhej analýze výsledkov nezávislá Data Safety Monitoring Committee prerušila štúdiu pre významný rozdiel medzi eplerenónovou a placebovou skupinou. Medián sledovania tak bol 21 mesiacov [31].

Hlavné výsledky štúdie EMPHASIS-HF [31]: redukcia primárneho endpointu (kardiovaskulárnej mortality/hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie) o 37 %; redukcia celkovej mortality o 24 %; redukcia kardiovaskulárnej mortality tiež o 24 %; hospitalizácia z akejkoľvek príčiny sa znížila o 22 %; hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie sa znížila o 39 %. Výskyt náhlej srdcovej smrti sa v eplerenónovej skupine znížil o 23 %, rozdiel však nebol významný. Hlavným nežiaducim účinkom bola hyperkaliémia, definovaná hodnotou $> 5,5$ mmol/l. Vyskytovala sa u 11,8 % pacientov v eplerenónovej vs 7,2 % pacientov v placebovej skupine. Výskyt hypokaliémie $< 4,0$ mmol/l a $< 3,5$ mmol/l bol naopak významne nižší v eplerenónovej vs placebovej skupine.

PEARL-HF je multicentrická, dvojito slepá, placebom kontrolovaná štúdia nového rezínu (RLY5016) u pacientov so súčasným chronickým srdcovým zlyháváním a chronickou obličkovou chorobou 3.–4. štádia, liečených ACEI a spironolaktónom [32]. RLY5016 je neresorbovateľný, kálium absorbuj-

úci polymér v hrubom čreve. Podával sa v dávke 35 g 55 pacientom, placebo 49 pacientom v trvaní 4 týždne. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol výskyt hyperkaliémie, ktorá bola v liečenej skupine menej častá. Rovnako menej časté boli gastrointestinálne prejavy (vomit, flatulencia, hnačky, obštipácia).

Diskusia

Výsledky kontrolovaných štúdií antagonistov aldosterónu [24,25,28–32] mali v lekárskej verejnosti veľkú odozvu, vrátane komentárov a štúdií [1,2,4–6,14–16,23,33,34] a niektoré boli inkorporované aj do medzinárodných a národných odporúčaní pre manažment chronického srdcového zlyhávania [19–21]. Bohužiaľ, väčšinou sa komentujú a opakujú konkrétne výsledky, bez širších súvislostí. Funkčno-štruktúrne kardioprotektívne účinky antagonistov aldosterónu sú spôsobené jednak priamymi (non-vaskulárnymi) mechanizmami, jednak vaskuloprotektívnymi (angioprotektívnymi) mechanizmami. Angioprotektívne vlastnosti antagonistov aldosterónu sa týkajú všetkých 3 vrstiev artérií, predovšetkým endotelu (normalizácia či redukcia endotelovej dysfunkcie) a v tunica media i adventícia (antiproliferatívny, antifibrotický účinok), ale aj v perivaskulárnych priestoroch. Angioprotektívne vlastnosti sa netýkajú len koronárnych artérií srdca, ale aj artérií iných orgánov (multiorgánovovaskulárne protektívne účinky antagonistov aldosterónu). V budúcnosti by bolo potrebné získať detailnejšie informácie, či angioprotektívne mechanizmy sú aj na úrovni arteriol, kapilár, venúl, vén, prípadne aj lymfových ciev, aj keď je to pravdepodobné. Je nevyhnutné, aby do kontrolovaných štúdií boli zaradení iba pacienti s presne definovanými kritériami komplexnej klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologickej diagnózy [35]. V klinickej praxi je to v súčasnosti štandardné vo viacerých špecializovaných odboroch internej medicíny, vrátane samotnej internej medicíny [36].

Podľa editoriálu Armstronga [23] je redukcia primárneho kombinovaného endpointu (kardiovaskulárnej mortality/hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie) o 37 % v štúdii EMPHASIS-HF [31], pri liečbe systolického srdcového zlyhávania miernejšieho II. stupňa (NYHA) eplerenónom, prekvapivo veľká. Pripomína však, že až polovica pacientov bola predtým už hospitalizovaná pre srdcové zlyhávanie; 62 % pacientov malo v anamnéze prekonaný infarkt myokardu; pomerne často sa vyskytovala artériová hypertenzia, diabetes mellitus a fibrilácia predsiení; štvrtina súboru pacientov mala blok ľavého Tawarovho ramienka; priemerné trvanie QRS komplexu 122 ms; priemerná EF LK bola iba 26 %. Takže bol to súbor s vysokým rizikom. Účinok eplerenónu v štúdii EMPHASIS-HF sa javí ako „class effect“, pretože zreteľne pripomína účinok spironolaktónu pri ťažších formách srdcového zlyhávania v štúdii RALES [23]. V budúcnosti by sa mali uskutočniť kontrolované štúdie pri diastolickom srdcovom zlyhavaní, pri akútnom zlyhaní srdca a pri iných chorobných stavoch [37–47].

Indikácie, kontraindikácie a dávkovanie antagonistov aldosterónu

Indikácie: Chronické srdcové zlyhávanie II., III., IV. štádia (NYHA) alebo pri infarkte myokardu s dysfunkciou ľavej komory [1–36]; artériová hypertenzia v kombinácii s inými antihypertenzívami [40–45]; fibrilácia predsiení (FP) – liečba modifikujúca substrát („upstream“) – chorôb vedúcich k FP, resp. sprevádzajúcich FP [46,47]; liečba hypokaliémie, ak pacient nemôže užívať inú liečbu; prevencia hypokaliémie; edémové stavy, najmä pri cirhóze pečene a nefrotickom syndróme [13,37,39]; ascites pri malígnom tumore [2]; primárny hyperaldosteronizmus (diagnóza a liečba); sekundárny hyperaldosteronizmus [2,22,37].

Kontraindikácie: Východisková kaliémia $\geq 5,0$ mmol/l; kreatinínemia ≥ 250 μ mol/l. Kaliémiu a kreatinín-

miu je treba vyšetriť nielen pred začatím liečby, ale ju kontrolovať počas celého priebehu liečby, najprv denne, potom týždenne, neskôršie v mesačných intervaloch [32]. „Dôraz“: nutnosť **monitorovania kaliémie a kreatinínémie** pri liečbe antagonistami aldosterónu sa prirovnáva k nutnosti monitorovania INR pri tromboprofylaxii warfarínom. Kontraindikáciou je aj gravidita, laktácia, Addisonova choroba.

Dávkovanie: Začíname dennou dávkou 12,5–25 mg spironolaktónu alebo 25 mg eplerenónu. U pacientov s vyšším rizikom hyperkaliémie (mierne renálne zlyhávanie; diabetes mellitus; starší pacienti) začíname dávkou 12,5 mg spironolaktónu alebo 25 mg eplerenónu obdeň [2,37,38,43]. Ak je počas liečby kaliémia 5,0–5,5 mmol/l, znížime dávku spironolaktónu (eplerenónu) o polovicu. Ak je počas liečby kaliémia $> 5,5$ mmol/l, liečbu spironolaktónom (eplerenónom) prerušíme. Zatiaľ nie je celkom jasné, ako často sa hyperkaliémia vyskytuje u pacientov liečených len tiazidovými diuretikami namiesto kľúčkových diuretik. Ak po 4 týždňoch pretrvávajú prejavy srdcového zlyhávania a kaliémie je normálna, zvýšime dávku spironolaktónu (eplerenónu) na 50 mg [19–37].

Záver

Aldosterón sa významnou mierou zúčastňuje v patogenéze chronického srdcového zlyhávania a ďalších kardiovaskulárnych chorôb, ako aj iných interných chorobných stavov. Antagonisty aldosterónu majú nenahradiiteľnú úlohu v kauzálnej (etiopatogenetickej) liečbe chronického srdcového zlyhávania II., III. a IV. štádia (NYHA) alebo pri akútnom infarkte myokardu s dysfunkciou ľavej komory, pri ktorej znižujú morbiditu i mortalitu. Antagonisty aldosterónu majú významné funkčno-štruktúrne kardioprotektívne a angioprotektívne účinky. Napriek tomu, že ich efektívnosť dokázali viaceré kontrolované štúdie, v klinickej praxi sa často na antagonisty aldosterónu neprávom zabúda [2]. Pri sta-

roslivom monitorovaní kaliémie a kreatinínémie je táto liečba bezpečná a jej nepoužitie v indikovaných prípadoch, by sa malo považovať za odbornú lekársku chybu.

Literatúra

- Leopold JA. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and Cardiovascular Remodeling. *Circulation* 2011; 124: e466–e468.
- Maron BA, Leopold JA. Aldosterone Receptors Antagonists: Effective but Often Forgotten. *Circulation* 2010; 121: 934–939.
- Murín J. Cardiovascular effects of aldosterone. *Bratislav Lek Listy* 2005; 106: 3–9.
- Frishman WH, Sica DA (eds). *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. 3rd Ed. Minneapolis, Minnesota: Cardiotext Publishing, LLC 2011: 775.
- Pitt B. Plasma aldosterone levels in patients with coronary artery disease without heart failure or myocardial infarction: implications for pathophysiology, prognosis, and therapy. *Eur Heart J* 2012; 33: 162–164.
- Ivanes F, Susen S, Mouquet F et al. Editor's choice: Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 191–202.
- Šimko F, Šimko J. Patofyziológia renín-angiotenzín-aldosterónového systému. *Cardiol* 2002; 11 (Suppl 1): S7–S14.
- Šimko F, Pechanova O. Recent trends in hypertension treatment: perspectives from animal studies. *J Hypertension* 2009; 27 (Suppl 6): S1–S60.
- Šimko F, Pechanova O. Remodelling of the heart and vessels in experimental hypertension: advances in protection. *J Hypertension* 2010; 28 (Suppl 1): S1–S62.
- Horký K. Aldosteron jako endogenní kardiovaskulární toxin a možnosti jeho terapeutického ovlivnění. *Vnitř Lék* 2011; 57: 1012–1016.
- Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Farmakoterapie chronického srdečního selhání po prvních 10 letech 21. století. *Vnitř Lék* 2011; 57: 959–965.
- Špinarová L, Špinar J, Vítovec J. Farmakoterapie po srdečním infarktu. *Vnitř Lék* 2011; 57: 966–969.
- Gavorník P. Etiopatogenéza a diferenciálna diagnóza edémových stavov. *Cardiology* 2009; 118: 73–78.
- Horký K. Je aldosteron endogenním kardiovaskulárnym toxínom? *Cor Vasa* 2011; 53: 578–579.
- Jerie P. Antagonisté aldosteronu/diuretika šetřící kalium. Renesance staré léčby srdeční insuficience – eplerenon. *Cor Vasa* 2011; 53: 579–582.
- Uhliar R, Gajdoš M, Štrbová J. Miesto antagonistov aldosterónu v liečbe chronického srdcového zlyhania. *Interná Med* 2006; 6: 489–494.
- Vítovec J, Špinarová L. Srdeční glykosidy a diuretika v léčbě srdečního selhání. *Kardiolog Prax* 2006; 4: 20–22.
- Kisaka T, Ozono R, Nishioka K et al. Elevated plasma aldosterone to renin ratio is associated with future cardiovascular events in Japanese patients with essential hypertension. Available at: <http://escardio.org/congresses/esc2011-final-programme-w.P5261>.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2009 Writing group to review new evidence and update the 2005 guideline for the management of patients with chronic heart failure writing on behalf of the 2005 heart failure writing committee. *Circulation* 2009; 119: 1977–2016.
- Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC et al. Prevention of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117: 2544–2565.
- Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *Eur Heart J* 2011; 32: 2739–2747.
- Armstrong PW. Aldosterone antagonists – last man standing? *N Engl J Med* 2011; 364: 79–80.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
- Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 106: 1292–1296.
- Brown NJ. Eplerenone: Cardiovascular Protection. *Circulation* 2003; 107: 2512–2518.
- Černušková L. Eplerenon. *Farm Obzor* 2005; 74: 277–299.
- Pitt B, Remme W, Zannad F et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (EPHESUS). Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.
- Iraqi W, Rossignol P, Angioi M et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation* 2009; 119: 2471–2479.
- Rossignol P, Ménard J, Fay R et al. Eplerenone Survival Benefits in Heart Failure Patients Post-Myocardial Infarction Are Independent From its Diuretic and Potassium-Sparing Effects: Insights From an EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1958–1966.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
- Pitt B. PEARL-HF: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Multiple Dose Study To Evaluate the Effects of RLY5016 in Heart Failure. New potassium-binding resin reduced hyperkalemia in heart failure. Available at: <http://www.theheart.org/article/1114035.do>.
- Widimský J. Antagonisté aldosteronových receptorů v léčbě chronického srdečního selhání. Výsledky nové studie EMPHASIS-HF. *Cor Vasa* 2011; 53: 112–117.
- Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. FARIM – Farmakoterapie po infarktu Myokardu. *Vnitř Lék* 2011; 57: 778–784.
- Gavorník P. Obliterující choroby artérií a končatinovocivna ischemická choroba. Nová klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia. *Cardiology* 2010; 119: 201–213.
- Gavorník P. Končatinovocivne ischemické choroby. B.2.1: 1–92. In: Gavorník P, Hrubisko M, Rozborilová E (eds). *Diferenciálna diagnostika kardio-vaskulárnych, respiračných a hematologických ochorení*. Bratislava: Dr. Josef Raabe 2010: 300.
- Smith SC Jr., Benjamin EJ, Bonow RO et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(23): 2432–2446.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
- Ryšavá R. Proteinurie v ambulantní praxi. *Vnitř Lék* 2011; 57: 747–750.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak H et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2158.
- Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: Optimal combination therapy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2499–2506.

43. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011; 123: 2434–2506.
44. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
45. Gavorník P, Dukát A, Gašpar Ľ et al. Odporúčania Sekcie angiológov SLK pre manaž-

ment artériovej hypertenzie (2011). Cievny – páchatelky, nástroje i obete artériovej hypertenzie (cievnej choroby cievnych chorôb). *Ateroskleróza* 2011; 15: 79–84.

46. Gavorník P, Gašpar Ľ, Dukát A et al. Fibrilácia predsiení – následok i príčina artériových orgánovovaskulárnych chorôb. *Odporúčania manažmentu podľa Sekcie angiológov SLK* (2011). *Ateroskleróza* 2011; 13: 161–164.

47. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with spe-

cial contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) and Endorsed by The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.
www.fmed.uniba.sk
e-mail: peter.gavornik@sm.unb.sk

Doručeno do redakce: 3. 4. 2012