

Antagonisté aldosteronových receptorů v léčbě chronického srdečního selhání

Výsledky nové studie EMPHASIS-HF

Jiří Widimský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Widimský J. **Antagonisté aldosteronových receptorů v léčbě chronického srdečního selhání. Výsledky nové studie EMPHASIS-HF.** *Cor Vasa* 2011;53:112–117.

Antagonisté aldosteronu mají nezastupitelnou úlohu v léčbě chronického srdečního selhání stadia NYHA III a IV, jak to prokázala studie RALES pro spironolacton. Jsou také účinní v léčbě pacientů s akutním infarktem myokardu a srdečním selháním, jak to prokázala studie EPHEsus pro eplerenon. Nové studie ukázaly, že spironolacton významně zlepšuje remodelaci levé komory a její diastolickou funkci u chronického srdečního selhání stadia I až II.

Mortalitní studie EMPHASIS-HF prokázala účinnost léčby eplerenonem i v mírnějším stadiu chronického srdečního selhání, ve stadiu NYHA II. Hlavní cílový ukazatel studie – kombinace kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání – byl snížen dokonce o 37 %, ale také celková mortalita i kardiovaskulární mortalita byly obě významně sníženy o 24 %. Mezi kontraindikace léčby patří výchozí koncentrace kalia ≥ 5 mmol/l a renální dysfunkce (sérový kreatinin > 250 μ mol/l). Hlavním nežádoucím účinkem antagonistů aldosteronu může být hyperkalemie, proto je nutná pečlivá monitorace kalia. Brání vzniku hypokalemie. Opatrnost je namístě u starších pacientů a u diabetiků. Zatím není zcela jasné, jak často se může hyperkalemie vyskytnout u pacientů léčených jen thiazidovými místo kličkovými diuretiky. Účinek eplerenonu se jeví jako „class effect“, protože nápadně připomíná účinek spironolactonu u těžších forem srdečního selhání. V klinické praxi bude patrně vhodné zahájit léčbu spironolactonem a eplerenon ponechat pro pacienty nesnášející spironolacton. Toto doporučení je důsledkem cenových rozdílů obou léků.

Klíčová slova: EMPHASIS-HF – Eplerenon – Mírné srdeční selhání

Widimský J. **Aldosterone antagonists in the treatment of chronic heart failure. Results of the recent EMPHASIS-HF trial.** *Cor Vasa* 2011;53:112–117.

Aldosterone antagonists play an important role in the treatment of NYHA class III and IV chronic heart failure, as shown by the RALES trial in the case of spironolactone. Aldosterone antagonists are also effective in treating patients after acute myocardial infarction and heart failure, as demonstrated by the EPHEsus trial for eplerenone. Recent trials have shown spironolactone to significantly improve left ventricular remodeling and left ventricular diastolic function in stage I and II chronic heart failure.

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 main composite endpoint of the study (a combination of cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure) was decreased by as much as 37%, with overall and cardiovascular mortality also significantly reduced, by 24%. Contraindications to therapy include baseline potassium levels ≥ 5 mmol/l, and renal dysfunction (serum creatinine > 250 μ mol/l). As hyperkalemia may be the main side effect of aldosterone antagonists, potassium monitoring is absolutely critical to prevent the development of hypokalemia. Caution is to be exercised in elderly patients and those with diabetes. It is currently unclear how often hyperkalemia can occur in patients treated with thiazide as opposed to loop diuretics. 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 therapy with spironolactone reserving eplerenone for patients with spironolactone intolerance. This recommendation is due to the different pricing of the two drugs.

Key words: EMPHASIS-HF – Eplerenone – Mild chronic heart failure

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: jiri.widimsky@ikem.cz

Podle experimentálních dat vykazuje aldosteron negativní účinky na strukturu a funkci srdce a periferních cév, a to nezávisle na negativních účincích vyvolaných působením angiotensinu II.

Plazmatická koncentrace aldosteronu může být u pacientů s chronickým srdečním selháním až 20krát vyšší než u zdravých kontrol¹ v důsledku výrazné aktivace renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS) a sníženého odbourávání tohoto neurohormonu v játrech. Průměrná koncentrace aldosteronu významně koreluje s mortalitou u chronického srdečního selhání.¹

Ukázalo se, že inhibitory ACE vedou k akutnímu poklesu aldosteronu, ale později koncentrace aldosteronu opět stoupá a u některých pacientů se vrátí i k původní výši. Až 40 % nemocných s chronickým srdečním selháním vykazuje trvale zvýšené sérové koncentrace aldosteronu. Tento jev se nazývá „escape“ mechanismus.

Koncentrace aldosteronu > 144 pg/ml se vyskytují až u poloviny nemocných s chronickým srdečním selháním a obdobně často u pacientů s hypertrofií levé komory. I kombinace inhibitorů ACE a blokátorů AT₁ pro angiotensin II není schopna zabránit opětovnému zvýšení aldosteronu. Je známo, že zvýšená koncentrace aldosteronu u nemocných s chronickým srdečním selháním má i další příčiny, které nám ukazuje *tabulka 1*.

Aldosteron v experimentu podporuje vznik perivaskulární a intersticiální fibrózy myokardu patrně aktivací mineralokortikoidních receptorů v myokardu, podporuje vznik arytmií, snižuje spotřebu noradrenalinu a má další účinky. Aldosteron vede také k nadměrné retenci sodíku, což má za následek zvětšení extracelulárního volumu, zhoršení hemodynamiky, pokles minutového výdeje, a tím zahájení bludného kruhu, neboť pokles krevního průtoku ledvinami aktivuje RAAS, a způsobuje tak sekundární hyperaldosteronismus vedoucí k další retenci sodíku.²

Aldosteron také přispívá k endoteliální dysfunkci patrně snížením dostupnosti NO. Endoteliální dysfunkce může vést ke vzniku mikrotrombů, mikroinfarktů a poškození tkáně, což také může vyvolat fibrózu myokardu.² Vznik pe-

rivaskulární a intersticiální fibrózy v myokardu pak zvyšuje náchylnost ke vzniku maligních arytmií a náhlé smrti.

Obrázek 1 ukazuje mechanismy, jimiž aldosteron podporuje vznik náhlé smrti podle Strutherse.²

Zvýšená koncentrace aldosteronu v krvi je indikátorem špatné prognózy nemocných s chronickým srdečním selháním. U srdečního selhání může spironolacton snížit i krevní tlak, a tím ovlivnit dotížení a úpravou hypokalemie snížit eventuální výskyt komorových arytmií. Potenciálně také příznivě ovlivňuje fibrotizaci myokardu. Byla proto vyslovena hypotéza, že blokáda aldosteronových receptorů by mohla příznivě ovlivnit průběh srdečního selhání.

Studie RALES³ byla první prospektivní, dvojitě zaslepenou studií s placebovou skupinou sledující vliv spironolactonu u 1 663 nemocných s chronickým srdečním selháním. Do studie byli zařazeni pouze nemocní se středně těžkým a těžkým systolickým chronickým srdečním selháním (ve stadiu NYHA III bylo 60 % pacientů a ve stadiu NYHA IV 30 %), s ejekční frakcí levé komory ≤ 35 %, léčených inhibitory ACE, kličkovými diuretiky a eventuálně digoxinem a beta-blokátory. Spironolacton byl podáván v denní dávce 25 mg (eventuálně 50 mg) a do studie nebyli zařazeni nemocní s renální dysfunkcí. Studie byla předčasně přerušena po 24 měsících pro velké rozdíly ve prospěch spironolactonu. Výsledky této studie ukazuje *tabulka 2*.

Spironolacton vedl ve studii RALES k významnému a výraznému snížení celkové mortality. Překvapivě nápadný a významný byl též pokles náhlé smrti, který může souviset s potlačením tvorby vaziva v myokardu spironolactonem. Ve skupině nemocných léčených spironolactonem došlo též k významnému snížení mortality v důsledku zpomalení progresu chronického srdečního selhání o 28 %.

Kardioprotektivní účinky antagonistů aldosteronu jsou patrně vícefaktoriální. Je známo, že v experimentu vede aktivace mineralokortikoidních receptorů ke zvýšené tvorbě fibrózy myokardu.⁴

Spironolacton byl úmyslně podáván v malé dávce 25 mg denně (jen někteří nemocní byli léčeni dávkou 50 mg). Řada autorů se právem obávala vzniku hyperkalemie u nemocných léčených inhibitory ACE a spironolactonem. Výskyt hyperkalemie byl však ve studii RALES stejný v obou léčebných skupinách. Bylo to ovlivněno a) podáváním nízkých dávek spironolactonu, b) vyloučením nemocných s renální dysfunkcí (se sérovou koncentrací kreatininu ≥ 177 μmol/l

Tabulka 1 Příčiny zvýšení koncentrace aldosteronu u chronického srdečního selhání

Mnohočetné stimuly

- významné stimuly: angiotensin II, plazmatická koncentrace kalia, ACTH
- méně významné stimuly: angiotensin III, endotelin, hormon stimující α-melanocyty, β-lipotropní hormon, prolaktin, vasopresin, serotonin, histamin, katecholaminy, acetylcholin, prostaglandiny

Snížená clearance

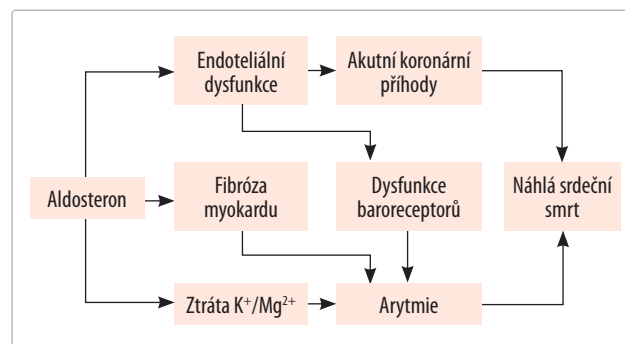
- pokles metabolické clearance
- pokles splachnické extrakce

Léčba diuretiky

„Escape“ mechanismus

- aldosteron stoupá opět po relativně krátké době i při léčbě inhibitory ACE nebo blokátory AT₁ pro angiotensin II

Nízké použité dávky inhibitorů ACE nebo blokátorů AT₁ pro angiotensin II



Obrázek 1 Mechanismy, jimiž aldosteron podporuje vznik náhlé smrti (podle Strutherse 2004)²

Tabulka 2 Hlavní výsledky studie RALES

	Spironolacton	Placebo	RR	p
Celková mortalita	284	386	0,70	< 0,001
Kardiovaskulární mortalita	226	314	0,69	< 0,001
Náhlá smrt	82	110	0,75	< 0,02
Úmrtí na progresi srdečního selhání	127	189	0,72	< 0,001

a vyloučením nemocných s inzulin-dependentním diabetem ze studie).

Spironolacton

Spironolacton je steroidní antagonist aldosteronu, který kompetitivně inhibuje vazbu aldosteronu na jeho cytoplazmatický receptor blokuje účinky aldosteronu na renální tubulární buňky. Mírně zvyšuje vylučování natria a snižuje vylučování kalia a vodíkových iontů. Má kromě toho extrarenální účinky závislé na inhibici aldosteronu i účinky na aldosteronu nezávislé, související s jeho steroidní strukturou. Plného účinku se dosahuje za tři až čtyři dny po začátku podávání. V plazmě je téměř úplně vázán na bílkoviny. Jeho účinek může snižovat jaterní insuficience, protože v játrech dochází k jeho biotransformaci. Mezi nežádoucí účinky patří gynekomastie (pozorovaná ve studii RALES v 10 %), snížení libida až impotence u mužů a poruchy menstruačního cyklu u žen. U nemocných s renální insuficíencí, dále u nemocných, kteří užívají další látky obsahující kalium a jsou léčeni inhibitory ACE nebo blokátory AT₁ pro angiotensin II, může vzniknout hyperkalemie. V léčbě chronického srdečního selhání spironolactonem se hyperkalemie vyskytuje asi u 2–10 % nemocných. Hyperkalemie ohrožuje nemocné především vznikem komorových arytmií.

Hlavní kontraindikací je pokročilá renální insuficience. Léčbě je vhodné se vyhnout u nemocných s koncentrací kreatininu $\geq 250 \mu\text{mol/l}$. Zvýšená opatrnost je namístě u diabetiků.

Nesprávné použití spironolactonu

Pokud se podávají dávky spironolactonu vyšší než 50 mg denně, nebo se dokonce současně ještě podávají KCl nebo přípravky obsahující kalium, přestože není přítomna hypokalemie, nebo pokud má nemocný ledvinné selhání, vzniká riziko těžkých hyperkalemií, které mohou vést k závažným komorovým arytmiím.⁵

Výskyt hyperkalemie při léčbě spironolactonem popsal Juurlink a spol.⁶ v roce 2004 v populaci provincie Ontario v Kanadě. Po uveřejnění studie RALES v roce 1999 stoupla preskripce spironolactonu ze 34 na 1 000 pacientů v roce 1994 a na 149 na 1 000 pacientů v roce 2001. Vzrostl však také počet hospitalizací pro hyperkalemii ze 2,4 na 1 000 pacientů na 11,0 na 1 000 pacientů ($p < 0,001$). Také mortalita na hyperkalemii stoupla z 0,3 na 1 000 na 2,0 na 1 000 pacientů ($p < 0,001$). Hyperkalemie $> 5,5 \text{ mmol/l}$ je spojena s vyšším výskytem maligních arytmií.

Eplerenon

Eplerenon je nový selektivní antagonist aldosteronu, který blokuje mineralokortikoidní receptory, ale neovlivňuje na rozdíl od spironolactonu glukokortikoidní, progesteronové ani androgenové receptory.

Studie EPHEUS (Eplerenon Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Trial)⁷ prokázala celkem u 6 632 pacientů s akutním infarktem myokardu a srdečním selháním (léčba zahájena mezi 3.–14. dnem po vzniku akutního infarktu myokardu, průměrně za sedm dní), že léčba eplerenonem vede k významnému snížení celkové mortality o 15 % a také k významnému snížení výskytu náhlé srdeční smrti o 21 % ($p = 0,03$). Nicméně snížení relativního rizika bylo ve studii EPHEUS menší než ve studii RALES. Mohlo to být způsobeno skutečností, že nemocní ve studii EPHEUS byli daleko častěji léčeni beta-blokátory než nemocní ve studii RALES (75 % oproti 11 %), dále skutečností, že průměrná ejekční frakce levé komory pacientů byla ve studii EPHEUS vyšší (33 %) než ve studii RALES (25 %). Navíc nemocní ve studii EPHEUS dostávali optimální léčbu; byli léčeni kombinací inhibitoru ACE nebo blokátoru AT₁ pro angiotensin II a beta-blokátoru, ale také hypolipidemiky, kyselinou acetylsalicylovou a revaskularizací.

Průměrná dávka eplerenonu v této studii činila 43 mg denně. Srdeční selhání bylo přítomno u 90 % pacientů. Tabulka 3 ukazuje výsledky studie EPHEUS.

U podskupiny nemocných, kteří byli léčeni inhibitory ACE nebo blokátory AT₁ pro angiotensin II v kombinaci s beta-blokátory, vedla léčba eplerenonem ke snížení celkové mortality dokonce o 27 %. Rovněž u skupiny nemocných s akutním infarktem myokardu léčených optimální léčbou, tj. reperfuční terapií, inhibitorem ACE (blokátorem AT₁ pro angiotensin II), beta-blokátorem, statinem a kyselinou acetylsalicylovou, snížilo užívání eplerenonu celkovou mortalitu o 26 %. Rovněž v této studii byl snížen výskyt náhlých úmrtí. Existuje několik možných mechanismů příznivého účinku antagonistů aldosteronových receptorů. Uvádí je tabulka 4. Také stanovení sérových biomarkerů tvorby kolagenu u pacientů po infarktu myokardu ukazuje pokles těchto biomarkerů při léčbě antagonisty aldosteronu,⁸ jak to prokázala součást studie EPHEUS.

Tabulka 3 Výsledky studie EPHEUS

	Eplerenon	Placebo	RR	p
Primární cílové ukazatele				
Celková mortalita	478	554	0,85	0,008
Kardiovaskulární mortalita nebo hospitalizace pro kardiovaskulární příhody	885	993	0,87	0,002
Některé sekundární cílové ukazatele				
Kardiovaskulární mortalita	407	483	0,83	0,005
Náhlá smrt z kardiálních příčin	162	201	0,79	0,03
Hospitalizace pro srdeční selhání	477	618	0,77	0,002

Tabulka 4 Možné mechanismy příznivého působení antagonistů aldosteronových receptorů u chronického srdečního selhání

- Snížení perivaskulární a intersticiální tvorby fibrózy myokardu, a tím zlepšení diastolické a systolické funkce myokardu.
- Snížení perivaskulární a intersticiální fibrózy myokardu může také snížit výskyt arytmií.
- Prevence hypokalemie může rovněž bránit vzniku arytmií.

Prokázalo se, že eplerenon brání vzniku hypokalemie u pacientů se srdečním selháním. Hypokalemie má proarytmický vliv. Hypokalemie souvisí také s mortalitou nemocných s chronickým srdečním selháním.⁹

Tabulka 4 ukazuje možné mechanismy příznivého působení antagonistů aldosteronových receptorů u chronického srdečního selhání.

Autoři studie EPHEUS minimalizovali riziko hyperkalemie tím, že ze studie vyloučili všechny nemocné s výchozí plazmatickou koncentrací kalia > 5,0 mmol/l a s výchozí sérovou koncentrací kreatininu > 220 µmol/l. Zdůraznili též, že u nemocných s nízkou tělesnou hmotností nebo diabetem nemusí sérová koncentrace kreatininu přesně odrážet ledvinovou funkci. Závažnější hyperkalemie definovaná koncentrací kalia ≥ 6 mmol/l byla zjištěna ve studii u 5,5 % nemocných léčených eplerenonem oproti 3,9 % nemocných v placebové skupině.

Výhodou eplerenonu oproti spironolactonu je skutečnost, že nevedl ve studii EPHEUS ke vzniku gynekomastie, menstruačních poruch ani impotence. Eplerenon je tak obohacením léčebné palety u nemocných po akutním infarktu se srdečním selháním, ale nelze jej, stejně jako spironolacton, použít pro riziko vzniku závažné hyperkalemie u nemocných s poruchou ledvinové funkce a u nemocných s výchozí zvýšenou koncentrací draslíku.

Léčba mírné formy srdečního selhání

V roce 2010 byla uveřejněna studie sledující vliv spironolactonu u 168 pacientů s chronickým srdečním selháním stadia NYHA I–II a s ejekční frakcí levé komory ≤ 40 %.¹⁰

Pacienti byli randomizováni do skupin s podáváním spironolactonu nebo placeba a sledování před počátkem léčby a po šesti měsících léčby echokardiografií, jednofotonovou emisní výpočetní tomografií, SPECT po aplikaci ^{99m}Tc-sestamibi, radionuklidovou ventrikulografií a kardiopulmonálním zátěžovým testem.

Ve skupině léčené spironolactonem se zvýšila ejekční frakce levé komory z 35,2 ± 0,7 % na 39,1 ± 3,5 % ($p < 0,001$). End-diastolický i end-systolický volum se zmenšily ve skupině léčené spironolactonem a také hmotnost levé komory se zmenšila (tabulka 5). Parametry zátěžového testu se nezměnily.

Šestiměsíční léčba spironolactonem u pacientů s chronickým srdečním selháním stadia NYHA I až II měla příznivý účinek na remodelaci levé komory a také na její diastolickou funkci.

Tabulka 5 Změny volumů a hmotnosti levé komory po léčbě spironolactonem

	Placebo		<i>p</i>	Spironolacton		<i>p</i>
	výchozí	6 měs.		výchozí	6 měs.	
End-diastol. volum LK	190 ± 49	182 ± 38	0,34	173,2 ± 28,9	155,9 ± 4,2	< 0,001
End-systol. volum LK	119 ± 31	127 ± 28	0,39	114,5 ± 5,6	96,9 ± 9	< 0,001
Hmotnost LK	250 ± 43	247 ± 38	0,32	269 ± 74	243 ± 67	< 0,001

Studie EMPHASIS-HF

Cílem studie EMPHASIS-HF, přednesené na kongresu American Heart Association v Chicagu v listopadu 2010 a současně uveřejněné v on-line verzi časopisu *New England Journal of Medicine*, bylo zjistit, zda léčba eplerenonem bude účinná i u pacientů s lehčím stupněm srdečního selhání – stadiu NYHA II.¹¹

Studie zahrnovala 2 737 pacientů, starších než 55 let, se systolickým srdečním selháním stadia NYHA II a s ejekční frakcí levé komory ≤ 30 % nebo ejekční frakcí > 30–35% za předpokladu trvání komplexu QRS > 130 ms na EKG. Pacienti byli randomizováni během šesti měsíců po hospitalizaci pro kardiovaskulární příčinu. Pacienti, kteří nebyli hospitalizováni pro kardiovaskulární příčinu v posledních šesti měsících, mohli být také zařazeni do studie, pokud jejich plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP) byly nejméně 250 pg/ml nebo pokud jeho N-terminální fragment (NT-proBNP) činil nejméně 500 pg/ml u mužů a 750 pg/ml u žen.

Mezi vylučovací kritéria patřily kromě jiných stadiu srdečního selhání NYHA III nebo IV, sérová koncentrace kalia > 5,0 mmol/l, vypočtená glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m² a nutnost podávání kalium šetřícího diuretika.

Pacienti byli randomizováni buď k užívání eplerenonu (do maximální dávky 50 mg), nebo placeba. Léčba byla zahájena dávkou 25 mg eplerenonu jednou denně a po čtyřech týdnech zvýšena na 50 mg jednou denně, nebo zahájena dávkou 25 mg podávanou obden a zvýšena na 25 mg denně u pacientů s vypočtenou glomerulární filtrací 30–49 ml/min/1,73 m² za předpokladu, že koncentrace kalia nebyla > 5,0 mmol/l. Tato léčba byla přidána ke stávající léčbě. Pacienti byli sledováni po čtyřech měsících a měli si snížit dávku eplerenonu, pokud koncentrace kalia stoupla na 5,5–5,9 mmol/l. U pacientů s koncentrací kalia ≥ 6,0 mmol/l byla léčba přerušena.

Primárním kombinovaným cílovým ukazatelem studie EMPHASIS-HF byla kardiovaskulární mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání. Již druhá analýza zjistila, že bylo dosaženo významného rozdílu ve skupinách s eplerenonem a placebem v primárním cílovém ukazateli a nezávislá Data Safety Monitoring Committee doporučila přerušení studie. Studie byla přerušena po sledování pacientů v mediánu 21 měsíců.

Hlavní výsledky studie EMPHASIS-HF ukazuje *tabulka 6*. Léčba eplerenonem vedla ve studii EMPHASIS k poklesu primárního cílového ukazatele studie (kardiovaskulární mortalita/hospitalizace pro srdeční selhání) o 37 % ($p < 0,001$). Také celková mortalita významně poklesla o 24 % ($p = 0,01$). Kardiovaskulární mortalita rovněž významně poklesla o 24 % ($p = 0,02$). Výskyt hospitalizací pro srdeční selhání se významně snížil léčbou eplerenonem o 39 % ($p < 0,001$).

Výskyt náhlých úmrtí byl sice ve skupině léčené eplerenonem nižší o 23 %, rozdíl však nebyl statisticky významný. Hlavním nežádoucím účinkem byla hyperkalemie definovaná hodnotou $> 5,5$ mmol/l. Ta se vyskytla u 11,8 % pacientů léčených eplerenonem vs. u 7,2 % pacientů na placebo ($p < 0,001$). Vyšší výskyt hyperkalemie ve skupině léčené eplerenonem se očekával. Tento výsledek zdůrazňuje nutnost pečlivé monitorace koncentrace kalia v průběhu léčby. Hyperkalemie je předvídatelná, lze ji zabránit a dobře ji léčit. Výskyt hyperkalemie $> 6,0$ mmol/l se významně nelišil mezi oběma skupinami – 2,5 % eplerenon vs. 1,9 % placebo.

Výskyt hypokalemie $< 4,0$ mmol/l byl prokázán u 38,8 % pacientů léčených eplerenonem oproti 48,4 % nemocných užívajících placebo ($p < 0,001$), výskyt výraznější hypokalemie (kalium $< 3,5$ mmol/l) byl rovněž významně méně častý ve skupině nemocných léčených eplerenonem – 7,5 % vs. 11,0 % ($p = 0,002$).

Antagonisté aldosteronu mají výrazný léčebný účinek, ale jejich koncentrace musejí být laboratorně pečlivě monitorovány.

Studie vzbudila na kongresu American Heart Association (AHA) v Chicagu velkou pozornost. Největší diskusi rozpoutala otázka hyperkalemie. Riziko hyperkalemie je také zvýšeno u diabetiků a u starších osob. Poměr rizika a příznivého účinku by se měl rovněž určit u pacientů nevyžadujících kličkovou diuretika; u těchto pacientů by mohlo být riziko hyperkalemie vyšší. V diskusi byly též blokátory aldosteronových receptorů porovnávány s warfarinem. Vyžadují obdobně jako warfarin pečlivou monitoraci.

Tabulka 6 Hlavní výsledky studie EMPHASIS-HF¹⁰

Cílový ukazatel	Eplerenon n/%	Placebo n/%	RR (95% CI)	p
Kardiovaskulární mortalita/hospitalizace pro srdeční selhání	249/18,3 %	356/25,9 %	0,63 (0,54–0,74)	< 0,001
Celková mortalita	171/12,5 %	213/15,5 %	0,76 (0,64–0,95)	0,01
Kardiovaskulární mortalita	147/10,8 %	185/13,5 %	0,76 (0,61–0,94)	0,02
Hospitalizace z jakékoli příčiny	408/29,9 %	491/35,8 %	0,78 (0,69–0,89)	< 0,001
Hospitalizace pro srdeční selhání	164/12,0 %	253/18,4 %	0,61 (0,50–0,75)	< 0,001
Hospitalizace pro hyperkalemii	4/0,3 %	3/0,2 %	1,15 (0,25–5,31)	0,72

Pečlivé sledování podle Pitta znamená u pacientů s normální funkcí ledvin sledování koncentrace kalia po 24 hodinách, poté po jednom týdnu, pak znovu po jednom měsíci a teprve poté dvakrát ročně.

Při jakémkoli snížení ledvinné funkce je třeba provést kontrolu po třech měsících.

Účinek léčby eplerenonem zjištěný ve studii EMPHASIS-HF je platný patrně pro všechny antagonisty aldosteronu, tedy stejně tak pro spironolacton. Výsledky studie EMPHASIS-HF se totiž podobají výsledkům studie RALES se spironolactonem, provedené u těžších pacientů.

Podle editorialem Armstronga¹² je snížení primárního cílového ukazatele o 37 % překvapivě vysoké pro lehčí formy srdečního selhání. Je ale třeba vzít v úvahu, že ze souboru pacientů zařazených do studie EMPHASIS-HF byla polovina již dříve hospitalizována pro srdeční selhání a 62 % mělo v anamnéze prodělaný infarkt myokardu, také výskyt hypertenze, diabetu a fibrilace síní byl v souboru pacientů poměrně častý. Šlo tedy o soubor s vysokým rizikem.¹² Průměrná ejekční frakce levé komory činila jen 26 %. Armstrong¹² také zdůrazňuje, že jedna čtvrtina souboru měla blokádu levého Tawarova raménka a průměrné trvání komplexu QRS v celém souboru činilo 122 ms.

Vhodná taktika léčby bude patrně znamenat zahájit léčbu spironolactonem a eplerenon použít u nemocných, u nichž jsou nežádoucí účinky spironolactonu závažné.¹²

V budoucnosti by měl být zkoumán také účinek antagonistů aldosteronu u diastolického srdečního selhání a u akutního srdečního selhání.¹²

Tabulka 7 ukazuje zásady léčby blokátory aldosteronových receptorů (spironolacton, eplerenon) podle Špinara a spol.¹³

Dávkování antagonistů aldosteronových receptorů

Tabulka 8 uvádí dávkování antagonistů aldosteronových receptorů v léčbě chronického srdečního selhání.

Tabulka 7 Zásady léčby blokátory aldosteronových receptorů (modifikace autor)

1. Podávat jen u mírného, středně těžkého nebo těžkého srdečního selhání (stadium NYHA II, III nebo IV) nebo u infarktu myokardu s dysfunkcí levé komory.
 2. Před zahájením léčby je nutná kontrola kalia (má být < 5 mmol/l) a kreatininu v séru (má být < 250 μ mol/l).
 3. Léčbu zahajujeme denní dávkou 12,5–25 mg spironolactonu nebo 25 mg eplerenonu.
 4. Po týdnu léčby je nutná kontrola plazmatické koncentrace kalia a sérového kreatininu.
 5. Zjistíme-li kdykoli během léčby hodnoty kalia 5–5,5 mmol/l, snížíme dávku spironolactonu (eplerenonu) o 50 %, jestliže plazmatická koncentrace kalia naopak překročí hodnoty 5,5 mmol/l, podávání spironolactonu nebo eplerenonu přerušíme.
 6. Pokud po jednom měsíci přetrvávají symptomy chronického srdečního selhání a koncentrace kalia je normální, zvýšíme dávku spironolactonu nebo eplerenonu na 50 mg.
- Kontrola kalia a kreatininu následuje po jednom týdnu.

Tabulka 8 Přehled dávkování antagonistů aldosteronových receptorů v léčbě chronického srdečního selhání

Spironolacton	12,5–25 mg	50 mg
Eplerenon	25 mg	59 mg

U pacientů s vyšším rizikem hyperkalemie (mírná renální dysfunkce, diabetici a starší pacienti) začneme dávkou spironolactonu 12,5 mg nebo dávkou eplerenonu 25 mg podávanou obden.

Na 32. evropském kardiologickém kongresu ve Stockholmu v roce 2010 přednesl Pitt výsledky studie PEARL-HF, multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie porovnávající účinky RLY5016 (Relypsa, Inc.) s placebem u pacientů s chronickým srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin stadia 3–4.¹⁴

RLY5016 je nový, neresorbovatelný, kalium vázající polymer určený k absorpci kalia z tlustého střeva. Cílem studie bylo zjistit výskyt hyperkalemie u pacientů s chronickým srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin léčených inhibitory ACE a spironolactonem. Podávání aldosteronových antagonistů se dosud považuje u ledvinné dysfunkce za nevhodné pro velké riziko hyperkalemie. Nicméně renální dysfunkce bývá přítomna u významné části pacientů s chronickým srdečním selháním. RLY5016 byl podáván v denní dávce 30 g 55 nemocným, placebo 49 nemocným po dobu čtyř týdnů.

Hyperkalemie byla méně častá při použití této látky jak u pacientů s glomerulární filtrací > 60 ml/min/1,73 m², tak u pacientů s glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m²; 21 % pacientů léčených RLY5016 mělo menší gastrointestinální potíže (flatulence, průjem, zácpa a zvracení) oproti 6 % v placebové skupině.

Studie PEARL byla však provedena s menším souborem nemocných a hlavně byla krátkodobá. Je třeba dalších studií k upřesnění bezpečnosti léku a lékových interakcí, zejména na velkých souborech dlouhodobě sledovaných nemocných.

Závěrem lze shrnout, že studie EMPHASIS-HF přinesla cenné důkazy o účinnosti eplerenonu i u mírnější formy srdečního selhání. Léčba antagonisty aldosteronových

receptorů by se měla rozšířit, zatím se nepoužívá často ani u těžších stadií srdečního selhání – stadia NYHA III a IV.

Literatura

1. Swedberg K, Eneroth P, Kjeldhus J, et al. Hormone regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730–1736.
2. Struthers AD. The clinical implication of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:539–545.
3. 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.
4. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:753–755.
5. 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.
6. Juurlink DN, Mandani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldosterone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543–551.
7. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
8. 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.
9. Ahmed A, Zannad F, Love TE, et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:1334–1343.
10. 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 Cardiol* 2010;106:1292–1296.
11. Zannad F, McMurray JV, 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.
12. Armstrong PW. Aldosterone antagonists – last man standing? *N Engl J Med* 2011;364:79–80.
13. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2007;49:K5–K34.
14. 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. Předneseno na Evropském kardiologickém kongresu 2010 ve Stockholmu.

Došlo do redakce 6. 1. 2011

Přijato 6. 1. 2011