



# Využití spironolaktonu v léčbě rezistentní arteriální hypertenze

Jan Václavík, Eva Kociánová, Miloš Táborský

Centrum pro diagnostiku a léčbu hypertenze, I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česká republika

Václavík J, Kociánová E, Táborský M. **Využití spironolaktonu v léčbě rezistentní arteriální hypertenze.** *Cor Vasa* 2011;53:343–347.

Spironolakton je diuretikum, které účinkuje jako antagonist mineralokortikoidních receptorů. Tento přehledový článek shrnuje výsledky publikovaných studií se spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí. Řada nerandomizovaných observačních studií v poslední dekádě ukazovala na výrazný antihypertenzní účinek spironolaktonu. V randomizovaných studiích včetně nedávno dokončené randomizované studie ASPIRANT však byl absolutní účinek spironolaktonu na krevní tlak výrazně nižší a spironolakton statisticky významně ovlivňoval pouze systolický krevní tlak. Jsou také diskutovány možnosti predikce účinku spironolaktonu na tlak dle vstupních biochemických parametrů pacienta.

**Klíčová slova:** Antagonisté mineralokortikoidních receptorů – Spironolakton – Hypertenze – Rezistentní hypertenze – Predikce odpovědi na léčbu

Václavík J, Kociánová E, Táborský M. **Use of spironolactone in the treatment of resistant arterial hypertension.** *Cor Vasa* 2011;53:343–347.

Spironolactone is a mineralocorticoid receptor antagonist which lowers blood pressure. This review article summarizes the results of published trials of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension. A number of small, uncontrolled trials showed a pronounced antihypertensive effect of small doses of spironolactone. In the randomized trials, including the recently published ASPIRANT trial, the magnitude of blood pressure fall in the spironolactone group compared to the placebo group was smaller and only systolic blood pressure was lowered significantly. We also discuss the laboratory predictors of blood pressure response to spironolactone treatment.

**Key words:** Mineralocorticoid receptor antagonists – Spironolactone – Hypertension – Resistant hypertension – Prediction of response to treatment

**Adresa:** MUDr. Jan Václavík, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: vaclavik.j@centrum.cz

## Definice a prevalence rezistentní hypertenze

Arteriální hypertenze je definována jako rezistentní tehdy, nedaří-li se dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku (TK) u pacienta přes použití tří antihypertenziv různých tříd, z nichž jedno je diuretikum.<sup>1</sup> Rezistentní hypertenzi mají i ti pacienti, u nichž se podaří dosáhnout cílových hodnot tlaku kombinací čtyř nebo více různých antihypertenziv. Jde o dosti častý klinický problém, vyskytující se nejméně u 10–15 % pacientů s hypertenzí.<sup>2,3</sup>

Dle platných doporučení České společnosti pro hypertenzi je cílem léčby dosáhnout TK < 140/90 mm Hg, popř. ještě nižších hodnot (< 130/80 mm Hg) u pacientů po prodělané kardiiovaskulární (KV) příhodě (po infarktu myokardu, po CMP), u diabetiků, pacientů s metabolickým syndromem, renální dysfunkcí nebo rizikem SCORE ≥ 5 %.<sup>4</sup> Jak však konstatovali experti Evropské společnosti pro

hypertenzi v přehodnocení evropských guidelines v roce 2009, doporučení předchozích guidelines snižovat TK pod 130/80 mm Hg u diabetiků a pacientů po prodělané KV příhodě může být přínosné, ale není podpořeno důkazy z randomizovaných studií.

V roce 2010 byla publikována studie ACCORD BP, v níž nebyl prokázán přínos snižování systolického TK pod 120 mm Hg na snížení výskytu KV příhod u diabetiků ve srovnání s druhou skupinou s cílovým systolickým TK < 140 mm Hg.<sup>5</sup> Podobně v subanalýze studie INVEST se výskyt KV příhod nelišil u pacientů s těsnou kontrolou systolického TK < 130 mm Hg a běžnou kontrolou TK v rozmezí 130–140 mm Hg.<sup>6</sup> Autoři tohoto článku se proto domnívají, že za farmakorezistentní by měli být považováni pacienti, jejichž krevní tlak v ambulanci při užívání trojkombinace plných dávek antihypertenziv obsahující diuretikum je vyšší než 140/90 mm Hg.

*Práce byla částečně podpořena grantem České společnosti pro hypertenzi z roku 2007.*

## Mechanismus účinku spironolaktonu

Aktivace mineralokortikoidních receptorů v distálním tubulu a sběracím kanálku ledvin aldosteronem vede fyziologicky ke zvýšené reabsorpci sodíku výměnou za draslík, který je vylučován do moči.<sup>7</sup> Spironolakton působí jako antagonist mineralokortikoidních receptorů a zabraňuje jejich aktivaci aldosteronem, což vede k retenci draslíku a vyššímu vylučování sodíku a následnému snížení krevního objemu.<sup>7</sup>

Spironolakton dále účinkuje jako antagonist androgenních receptorů a agonista progesteronových receptorů, což v závislosti na jeho dávce vede k různě častému výskytu nežádoucích účinků – gynekomastii a ztrátám libida u mužů a nepravidelnostem v menstruaci u žen.<sup>7</sup> Při dávkách spironolaktonu do 50 mg denně se gynekomastie vyskytuje asi u 6,9 % mužů, zatímco při dávkách nad 150 mg denně až u 52 %.<sup>8</sup>

## Spironolakton v léčbě esenciální hypertenze a primárního hyperaldosteronismu

Účinek monoterapie spironolaktonem u pacientů s esenciální hypertenzí byl hodnocen v přehledovém článku Cochranovy databáze publikovaném v loňském roce.<sup>9</sup> V metaanalýze výsledků pěti studií zahrnujících celkem 137 pacientů, léčených po dobu 4–8 týdnů, snižoval spironolakton podávaný v dávce 100–500 mg/den ve srovnání s placebem TK v průměru o 20/7 mm Hg.<sup>9</sup> Použití denní dávky 25 mg spironolaktonu nevedlo k významnému poklesu TK ve srovnání s placebem (pokles systolického TK o 9,9 mm Hg).<sup>10</sup> Antihypertenzní účinek spironolaktonu se zvyšoval s navyšováním jeho denní dávky až do 50 mg/den a trend snižování systolického a diastolického tlaku již s narůstající dávkou nad 50 mg/den nepokračoval.<sup>9</sup>

V terapii primárního hyperaldosteronismu je spironolakton lékem volby u pacientů s prokázanou oboustrannou nadprodukcí aldosteronu při selektivních odběrech z adrenálních žil, a také u pacientů s jednostrannou nadprodukcí aldosteronu, kteří odmítnou operační řešení nebo nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgii.<sup>10</sup> Léčba se zahajuje dávkou 12,5–25 mg denně a titruje se do maximální dávky 100 mg denně. Bylo prokázáno, že spironolaktonem lze velmi účinně kontrolovat krevní tlak (průměrný TK 175/106 mm Hg po léčbě klesl na 129/79 mm Hg) a normalizovat kalémii,<sup>11</sup> ale farmakoterapie vede k méně výraznému snížení tuhosti cévní stěny než adrenalectomie.<sup>12</sup>

## Spironolakton v léčbě rezistentní hypertenze

V uplynulé dekádě byla provedena řada klinických studií, které hodnotily účinek spironolaktonu u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí.<sup>13–24</sup> Tyto studie jsou shrnuty v *tabulce 1*. Kromě dvou výjimek<sup>15,24</sup> šlo o nekontrolované observační studie. Spironolakton byl zpravidla podáván v dávce 25–50 mg denně a jeho účinek byl zpravidla sledován po dobu kolem 3–6 měsíců. V těchto studiích byl po přidání spironolaktonu ke stávající terapii pozorován

výrazný pokles krevního tlaku, a to jak systolického (pokles v rozmezí 14–36 mm Hg), tak i diastolického (pokles v rozmezí 7–12,5 mm Hg).

Velký klinický zájem o léčbu spironolaktonem u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí v poslední době podnítily zejména výsledky retrospektivní post-hoc analýzy studie ASCOT-BPLA.<sup>18</sup> Přidání spironolaktonu k trojkombinaci antihypertenziv u 1 411 pacientů vedlo po průměrné délce sledování 1,3 roku k významnému poklesu systolického i diastolického TK o 21,9/9,5 mm Hg.<sup>18</sup>

Problémem je skutečnost, že při absenci kontrolní skupiny nelze spolehlivě zhodnotit vztah příčiny (léčba spironolaktonem) a následku (snížení krevního tlaku), protože na poklesu TK se může podílet řada dalších činitelů.<sup>25</sup> Odpověď na léčbu může být ovlivněna výběrem studijní populace, typem a počtem užívaných antihypertenziv nebo přítomností obezity či primárního hyperaldosteronismu ve sledované populaci. Dále také nemohly být spolehlivě posouzeny bezpečnost a nežádoucí účinky této terapie.<sup>25</sup>

Jediná dosud provedená randomizovaná, placebem kontrolovaná studie hodnotila účinek podání 25 mg spironolaktonu pacientům černošského původu užívajícím dvojkombinaci diuretika a blokátoru kalciových kanálů.<sup>15</sup> Dle současné definice nešlo tedy o pacienty s rezistentní hypertenzí. V této studii byl pozorovaný účinek spironolaktonu oproti observačním studiím výrazně mírnější – po devíti týdnech léčby došlo k průměrnému poklesu TK o 4,6/1,8 mm Hg a pokles diastolického TK nebyl statisticky významný ( $p = 0,07$ ).<sup>15</sup>

## Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie ASPIRANT

V závěru subanalýzy studie ASCOT-BPLA autoři doporučili, že by bylo vhodné provedení prospektivní randomizované kontrolované studie, která by zhodnotila účinek spironolaktonu u pacientů s rezistentní hypertenzí.<sup>18</sup> K ověření účinku spironolaktonu u rezistentní hypertenze jsme se proto rozhodli uspořádat randomizovanou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii ASPIRANT.<sup>26</sup>

V období od září 2007 do října 2010 bylo do studie zařazeno 117 pacientů, kteří byli randomizováni k užívání 25 mg spironolaktonu nebo placeba jedenkrát denně přidaného po dobu osmi týdnů ke stávající antihypertenzní terapii. Průměrný věk pacientů byl 61 let a nemocní užívali průměrně 4,5 antihypertenzních léčiv. Jejich průměrné hodnoty TK v ordinaci při vstupu do studie byly 154/92 mm Hg, průměrné hodnoty při 24hodinovém monitorování krevního tlaku (ABPM) byly 141/80 mm Hg.<sup>27</sup> Primárním sledovaným ukazatelem byl pokles průměrného denního systolického a diastolického TK při ABPM.

Analýza byla provedena s daty 111 pacientů, kteří dokončili sledování (55 ve spironolaktonové a 56 v placebové skupině). Výsledky jsou shrnuty v *tabulce 2*. Po osmi týdnech došlo k významnému poklesu průměrného denního systolického tlaku při ABPM ve spironolaktonové skupině ve srovnání s placebem o –5,4 mm Hg ( $p = 0,024$ ), průměrný

**Tabulka 1** Přehled studií hodnotící antihypertenzní účinek spironolaktonu u pacientů s rezistentní hypertenzí

Studie	Populace	n	Uspořádání studie	Denní dávka spironolaktonu	Délka sledování	Pokles systolic- kého TK v mm Hg*	Pokles diastolic- kého TK v mm Hg*
Ouzan et al. <sup>13</sup>	Pacienti s refrakterní hypertenzí přes užití alespoň dvou antihypertenziv	25	Otevřená, prospektivní, nekontrolovaná	1 mg/kg/den	3 měsíce	23	10
Nishizaka et al. <sup>14</sup>	Pacienti s refrakterní hypertenzí přes užití alespoň tří antihypertenziv, včetně ACE-I/ARB a diuretika	76	Otevřená, prospektivní, nekontrolovaná	12,5–50 mg	6 měsíců	25	12
Saha et al. <sup>15</sup>	Pacienti černošského původu, léčení kombinací obsahující diuretikum a blokátor kalciových kanálů	98	Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie	25 mg	9 týdnů	7,3**	3,3**
Sharabi et al. <sup>16</sup>	Nekontrolovaná hypertenze přes užití dvou antihypertenziv	42	Retrospektivní studie, srovnávající účinek přidání spironolaktonu a jiného antihypertenziva	12,5–25 mg	3 měsíce	23,2	12,5
Lane et al. <sup>17</sup>	Pacienti s rezistentní hypertenzí, kteří již byli léčení ACE-I nebo ARB	119	Otevřená, prospektivní observační studie	25–50 mg	6 měsíců	21,7	8,5
Chapman et al. <sup>18</sup>	Rezistentní hypertenze přes užívání tří antihypertenziv	1 411	Retrospektivní observační studie	25–50 mg (medián 25 mg)	Průměrné sledování 1,3 roku	21,9	9,5
Khosla et al. <sup>19</sup>	Rezistentní hypertenze při chronické renální insuficienci	46	Otevřená retrospektivní observační studie	25–50 mg	Medián 45 dnů	14,7	11,1
Ubaid-Girioli et al. <sup>20</sup>	Rezistentní hypertenze	37	Otevřená, prospektivní observační studie	25 mg	6 měsíců	21,6	9,1
Alvarez-Alvarez et al. <sup>21</sup>	Rezistentní hypertenze přes užívání tří antihypertenziv	42	Otevřená, prospektivní studie se zkříženým uspořádáním	25–50 mg	12 týdnů	32,2	10,9
DeSouza et al. <sup>22</sup>	Rezistentní hypertenze přes užívání tří antihypertenziv	175	Otevřená, prospektivní, nekontrolovaná	25–100 mg	Průměrné sledování 7 měsíců	14	7
Engbaek et al. <sup>23</sup>	Rezistentní hypertenze přes užívání tří antihypertenziv	344	Otevřená, prospektivní observační studie	25–50 mg	6 měsíců	26	10,7
Abolghasmi et al. <sup>24</sup>	Rezistentní hypertenze při chronické renální insuficienci	41	Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie	25–50 mg	12 týdnů	31**	10**
Václavík et al. <sup>27</sup>	Rezistentní hypertenze přes užívání tří nebo více antihypertenziv	117	Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie	25 mg	8 týdnů	6,5**	2,5**

\* Udány sledované poklesy systolického a diastolického TK měřeného v ordinaci.

\*\* Ve srovnání s placebem. ACE-I – inhibitor ACE, ARB – blokátor receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II.

denní diastolický TK při ABPM byl snížen jen nevýznamně o –1,0 mm Hg ( $p = 0,358$ ). Byl dokumentován významný pokles systolického a pulsního tlaku ve všech sledovaných parametrech, zatímco diastolický tlak významně ovlivněn nebyl (viz *tabulku 2*).<sup>27</sup> Léčba spironolaktonem vedla k mírnému, ale statisticky významnému vzestupu kalémie o 0,3 mmol/l ( $p < 0,001$ ) a sérového kreatininu o 7  $\mu$ mol/l ( $p < 0,001$ ) a mírné redukci mikroalbuminurie o 4,4 mg/den ( $p = 0,023$ ). Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný.<sup>27</sup>

Studie ASPIRANT tedy prokázala, že přidání 25 mg spironolaktonu u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí významně snižuje systolický TK. Absolutní snížení TK spironolaktonem bylo výrazně nižší než v předchozích nerandomizovaných studiích, ale srovnatelné s poklesem TK v dříve provedené randomizované studii.<sup>15</sup> Jedním

z důležitých faktorů, který byl v předchozích studiích opomenut, je významný placebo efekt, který se zcela jistě podílí na postupném poklesu TK při léčbě rezistentních hyperteniků. V placebové skupině ve studii ASPIRANT došlo po dvou měsících k poklesu TK v ordinaci průměrně o 8,1/4,1 mm Hg (viz *tabulku 2*).<sup>27</sup>

Diastolický tlak nebyl spironolaktonem významně ovlivněn. Je pravděpodobné, že při zařazení výrazně většího počtu pacientů (kolem 282) by pozorovaný rozdíl mezi spironolaktonem a placebem nabyl statistické významnosti. Dalším možným důvodem je relativně nízký vstupní diastolický TK (průměrně 92 mm Hg v ordinaci a 82 mm Hg při denním ABPM) a významná část zařazených pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí (38 %). Zdá se také, že kromě diuretického účinku spironolaktonu se při léčbě rezistentních hyperteniků významně projevuje jeho účinek

**Tabulka 2 Pokles krevního tlaku, změny laboratorních charakteristik a hmotnosti pacientů ve studii ASPIRANT po osmi týdnech ve srovnání se vstupními hodnotami**

Sledované charakteristiky pacientů	Spironolakton (n = 55)	Placebo (n = 56)	Rozdíl mezi skupinami	p
<b>Systolický TK</b>				
ABPM denní systolický TK (mm Hg)	-9,3 (± 12,6)	-3,9 (± 12,1)	-5,4 (-10,0; -0,8)	<b>0,024</b>
ABPM noční systolický TK (mm Hg)	-11,2 (± 17,6)	-2,6 (± 17,7)	-8,6 (-15,2; -2,0)	<b>0,011</b>
ABPM 24hodinový systolický TK (mm Hg)	-13,8 (± 11,8)	-4,0 (± 12,7)	-9,8 (-14,4; -5,2)	<b>0,004</b>
Systolický TK v ordinaci (mm Hg)*	-14,6 (± 15,6)	-8,1 (± 14,8)	-6,5 (-12,2; -0,8)	<b>0,011</b>
<b>Diastolický TK</b>				
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
ABPM 24hodinový diastolický TK (mm Hg)	-4,2 (± 7,0)	-3,2 (± 7,7)	-1,0 (-3,7; 1,7)	0,405
Diastolický TK v ordinaci (mm Hg)*	-6,6 (± 9,6)	-4,1 (± 8,6)	-2,5 (-5,9; 0,9)	0,079
<b>Pulsní tlak<sup>§</sup></b>				
ABPM denní pulsni tlak (mm Hg)	-5,1 (± 8,4)	-0,7 (± 8,3)	-4,4 (-7,5; -1,3)	<b>0,007</b>
ABPM noční pulsni tlak (mm Hg)	-5,6 (± 12,9)	0,0 (± 10,4)	-5,6 (-10,0; -1,2)	<b>0,005</b>
24 hodinový ABPM pulsni tlak (mm Hg)	-6,5 (± 7,2)	-0,8 (± 7,6)	-5,7 (-8,5; -2,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Pulsni tlak v ordinaci (mm Hg)*	-8,0 (± 11,2)	-4,0 (± 11,8)	-4,0 (-8,3; 0,3)	0,056
<b>Další charakteristiky</b>				
Hmotnost (kg)	0,3 (± 1,6)	0,5 (± 2,6)	-0,2 (-1,0; 0,6)	0,772
Sérové koncentrace Na (mmol/l)	-1 (-6; 3)	-1 (-5; 4)	0,0	0,135
Sérové koncentrace K (mmol/l)	0,3 (-0,5; 1,5)	0,0 (-0,8; 0,6)	0,3	<b>&lt; 0,001</b>
Sérové koncentrace kreatininu (μmol/l)	7 (-11; 22)	0 (-11; 18)	7,0	<b>&lt; 0,001</b>
Mikroalbuminurie (mg/den)	-4,4 (-257,0; 11,0)	0,0 (-87,0; 98,0)	-4,4	<b>0,023</b>
Proteinurie (g/den)	0,0 (-0,5; 0,1)	0,0 (-0,3; 1,7)	0,0	0,221

Data jsou uvedena jako průměr (SD) při normální distribuci a medián (rozmezí 5. a 95. percentilu) při nenormální distribuci.

\* Průměr 2. a 3. měření TK při jedné návštěvě v ordinaci.

<sup>§</sup> Kalkulován jako systolický TK minus diastolický TK ve všech měřených parametrech.

Upraveno podle citace 27. ABPM – ambulatory blood pressure monitoring

na snížení tuhosti cévní stěny. V nedávno provedené studii bylo pozorováno významné snížení rychlosti pulsni vlny a augmentačního indexu při léčbě spironolaktonem, ale nikoli bendroflumethiazidem.<sup>28</sup>

U pacientů s rezistentní hypertenzí je důležité také zdůraznit nutnost pátrání po sekundární příčině hypertenze. Ve studii ASPIRANT byla v průběhu dalšího sledování po ukončení studie nalezena sekundární příčina hypertenze

**Tabulka 3 Průměrný pokles tlaku (v mm Hg) při 24hodinovém monitorování krevního tlaku (ABPM) po osmi týdnech léčby spironolaktonem ve studii ASPIRANT v závislosti na vstupních laboratorních parametrech**

Vstupní parametr	1. tercil	2. tercil	3. tercil	p
<b>Kalémie (mmol/l)</b>	≤ 3,9	3,9–4,37	> 4,37	
■ Systolický TK	-13,6 (-31,0; 2,1)	-10,5 (-29,0; 13,0)	-6,5 (-36,0; 13,0)	0,066
■ Diastolický TK	-7,0 (-17,6; 5,9)	-5,0 (-14,6; 7,0)	0,0 (-25,0; 11,0)	0,183
<b>Sérový aldosteron (ng/l)</b>	≤ 74	74–123	> 123	
■ Systolický TK	-13,0 (-36,0; 13,0)	-9,0 (-29,0; 13,0)	-8,0 (-28,0; 6,6)	0,615
■ Diastolický TK	-3,0 (-25,0; 8,0)	-6,0 (-17,6; 11,0)	-2,1 (-14,6; 7,6)	0,524
<b>Poměr aldosteron/PRA</b>	≤ 7	7–45	> 45	
■ Systolický TK	-4,0 (-36,0; 13,0)	-13,0 (-31,0; 13,0)	-15,0 (-28,0; 2,1)	<b>0,019</b>
■ Diastolický TK	0,0 (-25,0; 11,0)	-5,0 (-14,0; 8,0)	-7,0 (-17,6; 5,9)	<b>0,049</b>
<b>PRA (ng/ml/h)</b>	≤ 0,12	0,13–1,34	> 1,34	
■ Systolický TK	-19,0 (-31,0; 2,1)	-12,0 (-29,0; 13,0)	-4,0 (-36,0; 13,0)	<b>0,006</b>
■ Diastolický TK	-6,0 (-17,6; 5,9)	-5,0 (-14,6; 8,0)	0,0 (-25,0; 11,0)	0,107

Upraveno podle citace 27. PRA – plazmatická reninová aktivita, TK – krevní tlak



u 24 % pacientů (primární hyperaldosteronismus u 17, renovaskulární hypertenze u 6, obstrukční spánková apnoe u 3 a nefrogenní etiologie hypertenze u 2 pacientů).<sup>27</sup>

## Predikce odpovědi na léčbu spironolaktonem

Dříve publikované nerandomizované studie přinesly rozporuplné výsledky o tom, zda pokles TK při léčbě spironolaktonem závisí na vstupní hodnotě aldosteronu, plazmatické reninové aktivitě (PRA), poměru aldosteronu a plazmatické reninové aktivity (ARR) nebo kalémii.<sup>15,16,22,29,30</sup>

Jediným vstupním parametrem, který ve studii ASPIRANT významně predikoval pokles systolického i diastolického TK, byl vstupní poměr ARR: pokles TK po osmi týdnech léčby spironolaktonem byl nejnižší v prvním tercilu naměřených hodnot (ARR < 7): -4,0/0,0 mm Hg, vyšší ve druhém tercilu (ARR 7–45): -13,0/-5,0 mm Hg, a nejvyšší ve třetím tercilu (ARR > 45): -15,0/-7,0 mm Hg (p = 0,019 pro systolický TK a p = 0,049 pro diastolický TK pomocí ABPM) (tabulka 3).<sup>27</sup> Vstupní hodnota PRA významně predikovala odpověď systolického tlaku – nejvýraznější pokles TK byl pozorován u nízkých hodnot PRA (< 1,34 ng/ml/h). Nebyla zjištěna významná závislost poklesu TK na vstupní hodnotě kalémie a aldosteronu.<sup>27</sup>

## Závěr

Zásadním opatřením v péči o pacienty s rezistentní hypertenzí i v současné době zůstává intenzivní pátrání po sekundárních příčinách hypertenze a případně jejich následná cílená léčba. Spironolakton je antihypertenzivum, které u pacientů s rezistentní hypertenzí zlepšuje zejména kompenzaci systolického tlaku. Je nezbytný další výzkum a zhodnocení účinku ostatních antihypertenziv u rezistentní hypertenze, optimálně v randomizovaných kontrolovaných studiích. Dále je potřeba zlepšit také možnosti identifikace dominantního patofyziologického mechanismu podílejícího se na udržování hypertenze u daného pacienta, které umožní cílenější a tím i účinnější zaměření farmakoterapie.<sup>31</sup>

## Literatura

1. 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. *Hypertension* 2008;51:1403–1419.
2. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:393–404.
3. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–2082.
4. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2008;54:101–118.
5. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
6. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61–68.

7. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
8. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60:820–825.
9. Batterink J, Stabler SN, Tejani AM, Fowkes CT. Spironolactone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8):CD008169.
10. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266–3281.
11. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med* 1999;131:105–108.
12. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2008;21:1086–1092.
13. Ouzan J, Péault C, Lincoff AM, et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333–339.
14. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925–930.
15. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46:481–487.
16. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, et al. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:750–755.
17. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007;25:891–894.
18. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839–845.
19. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol* 2009;30:418–424.
20. Ubaid-Girioli S, Adriana de Souza L, Yugar-Toledo JC, et al. Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:245–252.
21. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2010;28:2329–2335.
22. de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010;55:147–152.
23. Engbaek M, Hjerrild M, Hallas J, Jacobsen IA. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:290–294.
24. Abolghasmi R, Taziki O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22:75–78.
25. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747–750.
26. Václavík J, Sedlak R, Plachy 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: v tisku. E-pub ahead of print, DOI 10.5507/bp.155.2011.004
27. Václavík J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069–1075.
28. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:50–55.
29. London GM. Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:195–225.
30. Parthasarathy HK, Alhashmi K, McMahon AD, et al. Does the ratio of serum aldosterone to plasma renin activity predict the efficacy of diuretics in hypertension? Results of RENALDO. *J Hypertens* 2010;28:170–177.
31. Mann SJ. Drug therapy for resistant hypertension: simplifying the approach. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:120–130.

Došlo do redakce 23. 5. 2011

Přijato 23. 5. 2011