

Zastosowanie antagonistów receptora dla aldosteronu w leczeniu niewydolności serca

Grzegorz Grzešek^{1, 2}, Maria Bogdan¹, Aldona Kubica³, Krzysztof Demidowicz³, Władysław Sinkiewicz⁴

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy, ²Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Akademii Medycznej w Bydgoszczy, ³Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Akademii Medycznej w Bydgoszczy, ⁴Oddział Kardiologiczny Wojewódzkiego Szpitala im. J. Bizuela w Bydgoszczy

Antagoniści receptora dla aldosteronu należą do leków moczopędnych o niewielkiej sile działania diuretycznego, a działają poprzez hamowanie ostatniego ogniwa układu renina–angiotensyna–aldosteron.

Dzięki nowym badaniom klinicznym wskazania do stosowania antagonistów aldosteronu rozszerzono i obecnie można do nich zaliczyć niewydolność serca w klasach III i IV — nie ze względu na działanie diuretyczne, ale ze względu na hamowanie niekorzystnego remodelingu niewydolnego serca i redukcję śmiertelności.

Słowa kluczowe: antagoniści receptora dla aldosteronu, niewydolność serca, układ renina–angiotensyna–aldosteron

WSTĘP

Leki zaliczane do grupy diuretyków przez modyfikowanie funkcji nerek powodują utratę wody i sodu. Efekt ten jest następstwem zarówno działania bezpośredniego na komórki nefronu, jak i pośredniego — poprzez modyfikację czynników regulacyjnych nefronu. Wspólnym objawem niepożądanym działania klasycznych leków moczopędnych jest hipokaliemia, której obecność skłoniła badaczy do poszukiwania leków moczopęd-

nych oszczędzających potas. Pierwszym lekiem z tej grupy jest spironolakton wprowadzony do leczenia w 1962 roku.

Spironolakton jest stosunkowo słabym lekiem moczopędnym. Jego działanie wiąże się z antagonistycznym oddziaływaniem na receptor dla mineralokortykoidów — aldosteronu, stanowiącego ostatni element w kaskadzie aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*). Hamowanie syntezy prekursorów białka mediatorowego prowadzi do hamowania retencji sodu i zmniejszenia wydalania potasu. Aldosteron, poza działaniem za pośrednictwem receptora cytoplazmatycznego, działa tak-

że za pośrednictwem receptora błonowego, którego mechanizm transdukcji sygnału wiąże się ze zwiększeniem stężenia cAMP. Typowi antagoniści aldosteronu, jak spironolakton, nie blokują receptora błonowego [1].

Spironolakton był jednym z leków moczopędnych, stosowanym zasadniczo w przypadkach hipokaliemii, ostrożnie łączonym z inhibitorami enzymu konwertującego. Spironolakton i leki z grupy antagonistów aldosteronu należą do słabych leków moczopędnych, zdolnych do nasilenia eliminacji ładunku sodowego o $\leq 5\%$. Ze względu na unikalny mechanizm działania objawy niepożądane, obserwowane w trakcie leczenia spironolaktonem, różnią się od tych występujących podczas terapii innymi lekami moczopędnymi. Leki oszczędzające potas są jedynymi lekami powodującymi hiperkaliemię i kwasicę metaboliczną. Stosunkowo często obserwuje się także zaburzenia żołądkowo-jelitowe będące jednocześnie najczęstszym objawem niepożądanym. Krzyżowe wiązanie z innymi receptorami steroidowymi u mężczyzn prowadzi do ginekomastii i atrofi jąder, natomiast u kobiet — do zaburzenia cyklu miesięczkowego [2, 3].

Adres do korespondencji:

dr med. Grzegorz Grzešek
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel.: (0 52) 585 40 23, faks: (0 52) 585 40 24
e-mail: ggrzesk@amb.bydgoszcz.pl

Tabela 1. Badania kliniczne oceniające efektywność leczenia antagonistami receptora dla aldosteronu u pacjentów z niewydolnością serca

| Badanie | Lek | Liczba badanych (n) | Średni czas obserwacji (mies.) | Klasa wg NYHA | Średnia LVEF w badanej grupie | Wpływ leczenia na śmiertelność ogólną | Wpływ leczenia na częstość hospitalizacji z powodu rozwoju niewydolności serca |
|---------|---------------|---------------------|--------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| RALES | Spironolakton | 1663 | 24 | III–IV | 25% | –30% (p < 0,001) | –35% (p = 0,001) |
| EPHESUS | Eplerenon | 6632 | 16 | III–IV | 33% | –15% (p < 0,008) | –23% (p = 0,002) |

NYHA — *New York Heart Association*; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; RALES — *Randomized Aldactone Evaluation Study*; EPHESUS — *Eplerenone's neurohormonal Efficacy and Survival Study*

Łączne podawanie spironolaktonu z diuretykami nienależącymi do grupy leków oszczędzających potas wiąże się z redukcją częstości groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z hipokaliemią [4]. Zainteresowanie spironolaktonem ponownie spowodowały wyniki badania *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES). Korzystne efekty hamowania receptora dla aldosteronu występują także w przypadku nowszego antagonisty aldosteronu — eplerenonu [5].

WYNIKI BADAŃ DOŚWIADCZALNYCH

W procesie niekorzystnego remodelingu kluczową rolę w niewydolnym sercu odgrywa aktywacja fibroblastów i interakcje między kardiomiocytami a fibroblastami [6].

Aldosteron jest znanym silnym aktywatorem proliferacji kardiomiocytów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [7]. W doświadczeniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że wiąże się ona z aktywacją Kirsten Ras (Ki-RasA) i kaskady efektorowej: MAPK 1/2 [8].

U szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym wykazano ponadto, że miarą efektywnego ochronnego działania leków ingerujących w funkcję układu renina–angiotensyna–aldosteron, takich jak inhibitory enzymu

konwertującego angiotensynę czy aldosteron, jest właściwa kontrola wartości ciśnienia tętniczego w trakcie leczenia [9].

W doświadczeniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że proces aktywacji receptora dla mineralokortykoidów jest jednym z czynników zwiększających uwalnianie pozapalnych cytokin, takich jak TNF- α . Hamowanie uwalniania TNF- α poprzez blokadę receptora dla mineralokortykoidów przez spironolakton i wtórne hamowanie włóknienia może być czynnikiem poprawiającym rokowanie [10].

Innym ciekawym efektem działania spironolaktonu jest zwiększenie siły skurczu mięśnia sercowego obserwowanego w izolowanych i perfundowanych metodą Langendorffa sercach szczurzych. Wyniki tych doświadczeń wskazują, że poza mechanizmami działania spironolaktonu, związanymi z procesami hamowania procesów niekorzystnej przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej niewydolnego mięśnia sercowego, występują także inne zjawiska, zachodzące o wiele szybciej [11]. Fakt ten można wiązać z dwoma mechanizmami działania receptorowego aldosteronu. Efekt aktywacji receptora cytoplazmatycznego pojawia się po kilku godzinach, natomiast po aktywacji receptora błonowego efekt w postaci zwiększenia stężenia wapnia cy-

toplazmatycznego jest obecny już po 3 minutach [1].

WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH

Wyniki badania RALES opublikowane w 1999 roku, potwierdzone w badaniu *Eplerenone's neurohormonal Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) zmieniły pogląd na efektywność terapii za pomocą antagonistów aldosteronu (tab. 1). Do badania RALES włączono 1663 pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca i frakcją wyrzutową nieprzekraczającą 35%. Pacjentów kwalifikowano losowo do dwóch grup: 822 pacjentów otrzymywało 25 mg spironolaktonu na dobę, natomiast 841 pacjentów otrzymywało placebo. Średnia frakcja wyrzutowa w badanych grupach wynosiła 25%. Pacjenci znajdujący się w III klasie NYHA stanowili 69% w grupie otrzymującej placebo i 72% w grupie leczonej spironolaktonem, natomiast w IV klasie NYHA odpowiednio: 31% i 27%. Wszystkim pacjentom w obu grupach podawano pętlowy lek moczopędny, natomiast inhibitory enzymu konwertującego otrzymywało 94% pacjentów w grupie przyjmującej placebo i 95% pacjentów w grupie leczonej spironolaktonem, a digoksynę odpowiednio: 72% i 75%, kwas acetylosalicylowy odpowiednio: 37% i 36%, natomiast leki β -adrenolityczne odpowiednio tylko: 10% i 11%.

Badanie przerwano przedwcześnie po wykazaniu znamiennych różnic w śmiertelności w badanych grupach po 24-miesięcznej obserwacji. W grupie stosującej placebo zmarło 386 pacjentów (46%), natomiast w grupie leczonej spironolaktonem — 284 pacjentów (35%). Redukcja śmiertelności ze wszystkich przyczyn wynosiła 30% ($p < 0,001$). Stwierdzono także 35-procentowe ($p < 0,001$) zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu epizodów zaostrzenia w przebiegu niewydolności serca. Częstość poważnej hiperkaliemii w obu grupach była podobna i wynosiła około 1%. W grupie otrzymującej spironolakton znamienne częściej występowały ginekomastia i bóle sutków (10% vs. 1%; $p < 0,001$) [12].

Znamiennej redukcji śmiertelności potwierdzono także w przypadku nowszego antagonisty receptorów dla aldosteronu — eplerenonu w badaniu EPHESES. Do badania zakwalifikowano 6632 pacjentów, z których 3313 otrzymywało eplerenon w dawce dobowej 25 mg w miarę potrzeb zwiększanej do 50 mg. Grupę kontrolną stanowiło 3319 pacjentów przyjmujących placebo. W okresie 16-miesięcznej obserwacji stwierdzono 15-procentowe ($p = 0,008$) zmniejszenie śmiertelności i 17-pro-

centową redukcję zgonów z przyczyn wieńcowych ($p = 0,005$). Nie stwierdzono znamiennych różnic częstości ginekomastii i bólów sutków u kobiet. W grupie stosującej placebo istotnie rzadziej występowały epizody groźnej hiperkaliemii i częściej — hipokaliemii [13].

Różnice w zakresie śmiertelności w grupie przyjmującej placebo w badaniach RALES i EPHESES wynikają ze zmiany standardu farmakoterapii w niewydolności serca — zwiększenia odsetka pacjentów leczonych lekami β -adrenolitycznymi i antagonistami enzymu konwertującego angiotensynę [13].

Hamowanie niekorzystnej przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej mięśnia sercowego u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca wydaje się być jednym z podstawowych mechanizmów korzystnego działania spironolaktonu. Analizując wykładniki włóknienia w grupie osób z zastoinową niewydolnością serca, wykazano znaczące hamowanie procesu włóknienia, czego dalszym następstwem jest poprawa rokowania w grupie leczonej spironolaktonem [14, 15]. Rozważając, z jednej strony, ryzyko hiperkaliemii, a z drugiej — możliwość hamowania progresji niewydolności serca u pacjentów hemodializowanych, należy indywidualnie

rozważyć wdrożenie farmakoterapii antagonistami aldosteronu [16, 17].

PODSUMOWANIE

Dzięki badaniom RALES i EPHESES rozszerzono wskazania do stosowania antagonistów aldosteronu. Obok klasycznych — zastosowania w pierwotnym hiperaldosteronizmie (zespół Conna) czy we wtórnym hiperaldosteronizmie (np. marskość wątroby) — w niewydolności serca rozszerzono wskazania do stosowania leku. Warto pamiętać, że chociaż standardy ACC/ESC zalecają stosowanie diuretyków u pacjentów z hiperwolemią i niewydolnością serca w klasach III i IV NYHA, to podstawowym kryterium włączenia leku diuretycznego jest hiperwoleミア, która najczęściej występuje u pacjentów z niewydolnością serca w wymienionych klasach. Oznacza to, że zakwalifikowanie pacjenta do III lub IV klasy NYHA nie zawsze jest równoważne z wdrożeniem leczenia diuretycznego. W świetle badań RALES i EPHESES do wskazań do stosowania antagonistów aldosteronu można zaliczyć niewydolność serca w klasach III i IV — nie ze względu na działanie diuretyczne, a ze względu na hamowanie niekorzystnego remodelingu niewydolnego serca.

PIŚMIENNICTWO

- Booth R.E., Johnson J.P., Stockland J.D. Aldosterone. *Adv. Physiol. Educ.* 2002; 26: 8–20.
- Klasco R.K. (red.). DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village 2002.
- Farsi R., Flather M., Purcell H., Henein M., Poole-Wilson P., Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: meta analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Cardiol.* 2002; 82: 149–158.
- The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
- Suzuki G., Morita H., Mishima T. i wsp. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker on progression of left ventricular and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2967–2972.
- Manabe I., Shindo T., Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis involvement in cardiac hypertrophy. *Circ. Res.* 2002; 91: 1103–1113.
- Neumann S., Huse K., Semrau R. i wsp. Aldosterone and D-glucose stimulate the proliferation of human cardiac myofibroblasts in vitro. *Hypertension* 2002; 39: 756–760.
- Stockland J.D., Meszaros J.G. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-RasA and MAPK1/2 signalling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 284: H176–H184.
- Griffin K.A., Abu-Amarah I., Picken M., Bidani A.K. Renoprotection by ACE inhibition or aldosterone blockade is blood pressure-dependent. *Hypertension* 2003; 41: 201–206.
- Francis J., Weiss R.M., Johnson A.K., Felder R.B. Central mineralocorticoid receptor blockade decreases plasma TNF- α after coronary artery ligation in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 284: R328–R335.
- Barbato J.C., Murlow P.J., Shapiro J.I., Franco-Saenz R. Rapid effects of aldosterone and spironolactone in the isolated working rat heart. *Hypertension* 2002; 40: 130–135.

12. Pitt B., Zannand F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
13. Pitt B., Remme W., Zannand F. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
14. Zannand F., Alla F., Dousset B., Perez A., Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2700–2706.
15. Zannand F., Dousset B., Alla F. Treatment of congestive heart failure — interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001; 38: 1227–1232.
16. Hussain S., Dreyfus D.E., Marcus R.J., Biederman R.W., McGill R.L. Is spironolactone safe for dialysis patients? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2364–2368.
17. Ellison D.H. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132–143.