

Badanie EMPHASIS HF — brakujące ogniwo w *continuum* leczenia niewydolności serca antagonistami aldosteronu

dr n. med. Witold Pikto-Pietkiewicz¹, dr hab. n. med. Marek Kuch²

¹Zakład Zaburzeń Rytmu, Katedra Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Katedra Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



Pomimo imponującego postępu, jaki osiągnięto w ostatnim 30-leciu w zapobieganiu i leczeniu niewydolności serca (HF), jej rozpoznanie nadal wiąże się ze złym rokowaniem odległym. Starzenie się populacji wielu krajów rozwiniętych powoduje, że HF staje się jednym z dominujących wyzwań terapeutycznych w zakresie chorób sercowo-naczyniowych, mimo malejących wskaźników zapadalności w młodszych grupach wiekowych [1].



Aktywacja neuro-humoralna stanowi paradygmat patofizjologii przewlekłej niewydolności serca (CHF). Obok składowej adrenergicznej, główną rolę w tym procesie przypisuje się aktywacji osi renina–angiotensyna–aldosteron

(RAA). Aldosteron, będący w tej sekwencji ostatnim (w domyśle obwodowym) ogniwem odgrywa ważną rolę w patofizjologii HF nie tylko poprzez swoje oddziaływanie na gospodarkę sodowo-potasową i efekt presyjny, ale również poprzez wpływ na procesy zapalne i naprawczy, zachodzące w uszkodzonym mięśniu sercowym, oraz nieprawidłową regulację mechanizmów centralnych, m.in. zaburzenie funkcji baroreceptorów [2]. Powstający w nadmiarze aldosteron prowadzi do włóknienia śródmiąższowego, nekrozy miocytów i niekorzystnej przebudowy (przerostu) mięśnia sercowego. Aldosteron może nasilać stres oksydacyjny, ma działanie prokoagulacyjne, powoduje zaburzenie czynności śródbłonna, zapalenie i włóknienie oraz przebudowę naczyń. Ważne jest potencjalne arytmogenne działanie aldosteronu w HF. Podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), ale także antagonistami receptora 1 dla angiotensyny (ARB, sartany), następuje stopniowy wzrost stężenia aldosteronu — zjawisko to nazywane jest „ucieczką aldosteronu”.

Mechanizmy te stanowią przesłankę patofizjologiczną do stosowania podwójnej blokady osi RAA poprzez zastosowanie inhibitora ACE lub sartanu w połączeniu z antagonistą receptora aldosteronowego (AA). Należy podkreślić, że koncepcja blokowania dwóch składowych aktywacji neuro-humoralnej w CHF poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE i leku beta-adrenolitycznego, udowodniła swoją skuteczność w licznych badaniach klinicznych (COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS I i CIBIS II). Mniej oczywista pozostaje rola podwójnej blokady osi RAA w CHF poprzez stosowanie połączenia inhibitora ACE i sartanu. Wyniki badania ONTARGET, dotyczące chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, wykazały ostatecznie brak korzyści ze stosowania inhibitora ACE i telmisartanu jako leczenia bardziej skutecznego w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym w porównaniu z pojedynczą blokadą układu RAA [3]. W CHF ten rodzaj terapii ma obecnie, zgodnie ze standardami, bardzo ograniczone zastosowanie w podgrupie chorych z utrzymującymi się lub nawracającymi objawami klinicznymi, mimo właściwego leczenia standardowego (inhibitor ACE + beta-adrenolityk). W badaniu ONTARGET „pogrzebana” została także koncepcja nefroprotekcijnego działania terapii złożonej inhibitorem ACE wraz z antagonistą receptora 1 dla angiotensyny [4]. Na tym tle znacznie bardziej obiecująco wydają się przedstawiać perspektywy zastosowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego połączonej blokady z zastosowaniem AA.

Eplerenon jest selektywnym AA nowej generacji, pozbawionym większości działań niepożądanych typowych dla spironolaktonu. Powinowactwo eplerenonu do receptorów progesteronowych jest 100-krotnie mniejsze, a do receptorów androgenowych nawet 1000-krotnie mniejsze w porównaniu ze spironolaktonem, co oznacza, że jest on praktycznie pozbawiony działania antyandrogenowego i progestagenowego. Efekt kardioprotekcyjny eplerenonu wykazano w licznych badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych. Klinicznymi wykładnikami korzystnego oddziaływa-

nia eplerenonu w HF są: obniżenie stężenia peptydów natriuretycznych, zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej lewej komory i poprawa frakcji wyrzutowej (EF) serca, redukcja masy lewej komory, a także zwiększenie maksymalnego pochłaniania tlenu w teście spirometrycznym [2].

Korzyści ze stosowania AA udowodniono także w badaniach klinicznych. Przełomowe znaczenie miały wyniki badania RALES opublikowane w 1999 r. [5]. Celem tego badania była ocena wpływu relatywnie niskiej dawki spironolaktonu (25–50 mg) dodawanego do konwencjonalnej w tym czasie terapii (diuretyk pętłowy z inhibitorem ACE) u pacjentów z ciężką CHF (III/IV klasa wg NYHA). W ciągu 2 lat trwania badania w wyniku aktywnego leczenia śmiertelność całkowita, stanowiąca pierwszorzędowy punkt końcowy, została zredukowana o 30%, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych — o 31%, a nagłe zgony sercowe — o 29%. Ponadto 30-procentowej redukcji uległa konieczność hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, a o 36-procentowej — postęp HF. Badanie EPHEMUS objęło pacjentów we wczesnej fazie ostrego zawału serca (3.–14. doba) z EF lewej komory nieprzekraczającą 40% (średnia EF 33%), z towarzyszącymi objawami HF lub cukrzycą [6]. Stosowanie eplerenonu w średnio 16-miesięcznej obserwacji spowodowało istotną redukcję ryzyka zgonu — ogółem o 15%, a zgonów sercowo-naczyniowych — o 13%. Zmniejszyło również częstość hospitalizacji z powodu HF o 23% i ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 15%. Zmniejszenie śmiertelności wynikało przede wszystkim z redukcji nagłych zgonów sercowych (o 21%). Co ciekawe, jak wykazano w analizie retrospektywnej wyników tego badania, efekt leczenia zależał od wczesnego (do tygodnia) wdrożenia terapii od chwili wystąpienia zawału serca [7]. Hipoteza ta stanowi przesłankę prowadzonego obecnie badania REMINDER z zastosowaniem eplerenonu w bardzo wczesnej fazie ostrego zawału serca [8].

Należy podkreślić dobrą tolerancję leczenia eplerenonem w badaniu EPHEMUS — ryzyko wystąpienia ginekomastii, bólów sutków, impotencji lub obniżenia libido i zaburzeń cyklu miesięcznego było porównywalne w grupie chorych otrzymujących lek (0,5%) i w grupie placebo (0,6%).

W badaniu EMPHASIS HF [9] obserwacji poddano populację 2737 chorych z rozpoznaniem łagodnej postaci HF (II klasa wg NYHA) z istotnie obniżoną funkcją skurczową lewej komory (EF < 30–35%), leczonych optymalnie farmakologicznie (93% chorych stosowało ACE i/lub sartan, 87% — beta-adrenolityki), których losowo przydzielono do grupy leczonej eplerenonem w dawce 25–50 mg lub grupy przyjmującej placebo. Z badania wyłączono chorych z tendencją do hiperkaliemii (wyjściowe stężenie potasu > 5 mmol/l) oraz chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek IV stopnia (GFR < 30 ml/min). W trakcie leczenia uważnie monitorowano stężenie potasu, dostosowując dawki leku badanego do jego aktualnych wartości, a po przekroczeniu wartości

progowej wynoszącej 6 mmol/l, leczenie przerywano. EMPHASIS HF mieści się (chyba należy powiedzieć — niestety) w grupie badań, które zostały przerwane przedwcześnie po okresie obserwacji wynoszącym średnio 21 miesięcy. Brak zakończenia badania w zaplanowanym czasie zawsze pozostawia pewien margines wątpliwości dotyczących korzyści z leczenia, jakie wystąpiły w skróconym okresie obserwacji. Nie zmienia to jednak faktu, że w omawianej próbie klinicznej leczenie eplerenonem, jako terapia dodawana do standardowej złożonej terapii CHF, wiązało się z istotnym korzystnym wpływem redukującym ryzyko zgonu z każdej przyczyny, zgonu sercowo-naczyniowego, także hospitalizacji ogółem oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym HF, liczonych zarówno jako odrębne punkty końcowe, jak i ocenianych jako punkty złożone (główny punkt końcowy: 37%, wysoce znamiennej redukcja zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu CHF). W badaniu przeprowadzono także subanalizę w aż 20 predefiniowanych podgrupach chorych, wykazując, że korzystny wpływ eplerenonu u osób z łagodną (pod względem objawów) skurczową CHF dotyczy w podobnym stopniu pacjentów starszych, kobiet, chorych z przewlekłą chorobą nerek, niedokrwinną i nieniedokrwinną etiologią CHF oraz cukrzycą. W analizie efektu terapeutycznego uwzględniającego stosowanie innych leków zwraca uwagę znacznie bardziej wyrażony wpływ leczenia eplerenonem u chorych stosujących beta-adrenolityki czy u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE lub sartan, w odniesieniu do braku takiej terapii. Natomiast eplerenon dodawany do wielopoziomowej blokady neurohormonalnej (jednoczesne stosowanie inhibitora ACE + ARB + beta-adrenolityku) nie powodował istotnej korzyści, chociaż nie zaobserwowano niekorzystnego trendu w tym zakresie. Należy jednak zaznaczyć, że grupa chorych, w której stosowano takie leczenie (4 leki), była bardzo niewielka (83 chorych). Podobne wnioski uzyskano z analizy stosowania 4 leków (kandesartan w połączeniu z inhibitorem ACE, beta-adrenolitykiem i spironolaktonem) w badaniu CHARM *Added* [10]. Warto także podkreślić jednoznaczność korzyści z terapii eplerenonem u chorych ze współistniejącą cukrzycą.

Wśród działań niepożądanych stwierdzonych w badaniu EMPHASIS HF najistotniejsze to hiperkaliemia, która była zgłaszana jako objaw uboczny istotnie częściej w grupie leczonej eplerenonem (8,0%). Wartości stężeń potasu przekraczające 6 mmol/l stwierdzono w tej grupie pacjentów jedynie u 2,5% badanych i nie były one istotnie wyższe niż notowane w grupie placebo (1,9%). Co równie istotne, chociaż w grupie eplerenonu zaobserwowano nieco większy przyrost stężenia kreatyniny w trakcie leczenia, to jednak nie stwierdzono w tej grupie chorych zwiększonego ryzyka pojawienia się niewydolności nerek. Ryzyko tych powikłań zostało zapewne ograniczone do minimum poprzez odpowiednią preselekcję chorych włączonych do badania oraz uważne monitorowanie parametrów biochemicznych w trakcie terapii.

Jest to szczególnie istotne, gdy bierze się pod uwagę obserwowaną w praktyce klinicznej „nadwyżkę” ryzyka zgonów związaną z powszechnym zastosowaniem spironolaktonu w leczeniu HF, która nastąpiła po ogłoszeniu wyników badania RALES [11]. W analizie działań niepożądanych potwierdzono także swoistą dla eplerenonu przewagę nad spironolaktonem, wynikającą z selektywności oddziaływania tego leku na receptor mineralokortykoidowy — obserwowana częstość występowania ginekostatii lub innych zaburzeń gruczołów piersiowych była w grupie eplerenonu nawet niższa (0,7%) niż w grupie placebo. W badaniu RALES ginekostatia i bóle sutków były obecne aż u 10% mężczyzn otrzymujących średnio dawkę 26 mg spironolaktonu w porównaniu z 1% u osób stosujących placebo.

Ostatnie lata to przede wszystkim znaczny postęp w zastosowaniu metod elektroterapii w leczeniu HF i zapobieganiu nagłym zgonom w tej chorobie, nie odnotowano natomiast w tym czasie żadnych spektakularnych zmian w podejściu do farmakoterapii. Niektóre strategie w ogóle nie sprawdziły się w tej grupie chorych (statyny), co do innych pojawiło się sporo wątpliwości dotyczących ich rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa (skojarzone leczenie inhibitorami ACE i sartanami). Wyzwaniem pozostaje efektywna farmakoterapia w rozkurczowej CHF, która stanowi znaczny odsetek przypadków tego zespołu chorobowego wśród osób starszych. Skuteczność AA w hamowaniu procesów zachodzących w macierzy zewnątrzkomórkowej mięśnia sercowego i naczyń (włóknienie) stanowi mocną przesłankę dla zastosowania tych leków w leczeniu i prewencji rozkurczowej HF [12].

Badanie EMPHASIS HF jawi się jako zdecydowany „błysk optymizmu” na polu nowych strategii w farmakoterapii chorych z istotnie uszkodzoną funkcją skurczową lewej komory, w przypadku kohorty badania EMPHASIS przebiegającej pod postacią klinicznie łagodnej HF. Niewątpliwie ten etap choroby stanowi krytyczny moment dla poprawy rokowania odległego chorych ze znacznym uszkodzeniem serca. Badanie EMPHASIS HF stawia „kropkę nad i” w kwestii roli antagonistów aldosteronu jako ważnej grupy leków w „armamentarium” współczesnej farmakoterapii HF. Należy jednak podkreślić, że korzyści mogą odnieść jedynie pacjenci właściwie zakwalifikowani do takiej terapii i poddani rygorystycznemu monitorowaniu potencjalnie groźnych działań niepożądanych (hiperkaliemia, hipotonia,

niewydolność nerek). Pytaniem otwartym pozostaje to, jak duży odsetek osób z łagodną HF i niską EF będzie mógł być rzeczywiście poddany takiemu leczeniu.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987–2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *EHJ*, 2009; 30: 671–678.
2. Kuch M, Syska-Sumińska J, Janiszewski M. Hamowanie działania aldosteronu w niewydolności serca — nowa szansa na poprawę rokowania? *Kardioprofil* (wydanie specjalne), Warszawa 2007; 5: 6–13.
3. ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547–1559.
4. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 547–553.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709–717.
6. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1309–1321.
7. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEBUS trial. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 1099–1105.
8. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in patients post myocardial infarction (REMINDER) NCT01176968 (www.ClinicalTrial.gov).
9. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11–21.
10. Weir RAP, McMurray JJV, Puu M et al. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM-Added trial). *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 157–163.
11. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med*, 2004; 351: 543–551.
12. PREDICT: Eplerenone in reversing endothelial and diastolic dysfunction and improving collagen turnover in diastolic heart failure. NCT00293150 (www.ClinicalTrial.gov).