

# Antagoniści aldosteronu w farmakoterapii chorób układu krążenia

The use of aldosterone antagonists in the cardiovascular diseases

Emilia Trzaska, Witold Gumułka, Helena E. Makulska-Nowak

Zakład Farmakodynamiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiologia Pol 2009; 67: 667-671

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest chorobą dotykającą ok. 30% osób w populacji ogólnej i ponad 50% osób po 80. roku życia. Niewątpliwie do jego rozwoju przyczynia się wiele czynników, takich jak otyłość, palenie tytoniu czy siedzący tryb życia. Nie dziwi więc ogromne zainteresowanie tą chorobą, której etiologia jest wieloczynnikowa i nie do końca jasna. Nielezione nadciśnienie tętnicze prowadzi do wielu powikłań układu sercowo-naczyniowego, układu nerwowego i nerek, a leczenie tych powikłań jest o wiele bardziej skomplikowane i droższe niż leczenie nadciśnienia pierwotnego. Patomechanizm NT, a także jego powikłania od wielu lat są przedmiotem badań i dyskusji naukowców na całym świecie. W ostatnim czasie zaczęto zwracać większą uwagę na aldosteron jako na jeden z głównych czynników nasilających występowanie chorób sercowo-naczyniowych, który może przyczyniać się do przerostu lewej komory i rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) reguluje wiele procesów wpływających na utrzymanie prawidłowej homeostazy organizmu. Zaburzenia czynności tego układu prowadzą m.in. do nadciśnienia tętniczego, dlatego też naukowcy na całym świecie skupili się na możliwości jego regulacji.

## Aldosteron a choroby sercowo-naczyniowe

Aldosteron i jego wpływ na patomechanizm chorób sercowo-naczyniowych został nieco zapomniany. Po pewnym okresie obserwacji okazało się jednak, że aldosteron oprócz retencji sodu zwiększa także syntezę kolagenu, który usztywnia mięśnie serca i naczyń krwionośnych. Remodeling naczyń krwionośnych oraz spowodowany tym zjawie-

niem wzrost oporu obwodowego bezpośrednio wpływa na wzrost ciśnienia krwi. Także hipokaliemia, hipomagnezemia czy zwiększone działanie katecholamin sprzyjają wzrostowi stężenia aldosteronu. Zwłóknienie mięśnia sercowego i wysokie ciśnienie powoduje przede wszystkim zmniejszenie powrotu żylnego i zmniejszenie frakcji wyrzutowej, co prowadzi do rozwoju niewydolności serca. Dodatkowo aldosteron zmniejsza syntezę tlenku azotu (NO), a co za tym idzie – zwiększa aktywację płytek krwi i związane z nią ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [1].

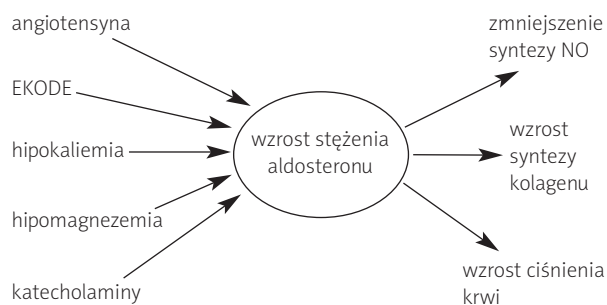
Wytwarzanie aldosteronu podlega regulacji przez układ RAA. Niski poziom sodu, hipowolemia czy pobudzenie układu współczulnego powodują uwalnianie reniny z komórek aparatu przykłębuszkowego nerek. Renina indukuje przemianę angiotensynogenu w angiotensynę I, a ta pod wpływem enzymu konwertującego (ACE) ulega przekształceniu w angiotensynę II. Angiotensyna II wpływa bezpośrednio na receptory AT1 i AT2. Angiotensyna powoduje skurcz naczyń i wzrost syntezy aldosteronu. Do niedawna uważano, że zależność angiotensyna-aldosteron jest najważniejszym mechanizmem wytwarzania i uwalniania tego mineralokortykosteroidu. Te dwie substancje mogą działać synergistycznie – aldosteron dodatkowo uwrażliwia receptory AT1 na angiotensynę II i potencjalizuje działanie enzymu konwertującego. Najnowsze badania donoszą, iż kilkumiesięczne blokowanie układu RAA prowadzi do wzrostu stężenia aldosteronu. Fakt ten tłumaczy się istnieniem alternatywnego, niezależnego od angiotensyny II szlaku wytwarzania aldosteronu, tj. syntezą przez adipocyty utlenowanej pochodnej kwasu linolenowego (EKODE). Substancja ta nawet w małych ilościach zwiększa syntezę aldosteronu. Aldosteron wymyka się spod kontroli układu RAA zwłaszcza u ludzi otyłych, co dodatkowo tłumaczy zwią-

---

### Adres do korespondencji:

mgr farm. Emilia Trzaska, Zakład Farmakodynamiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-325 Warszawa, tel.: +48 22 826 13 66, e-mail: etrzaska@wum.edu.pl

Praca wpłynęła: 02.12.2008. Zaakceptowana do druku: 07.01.2009.

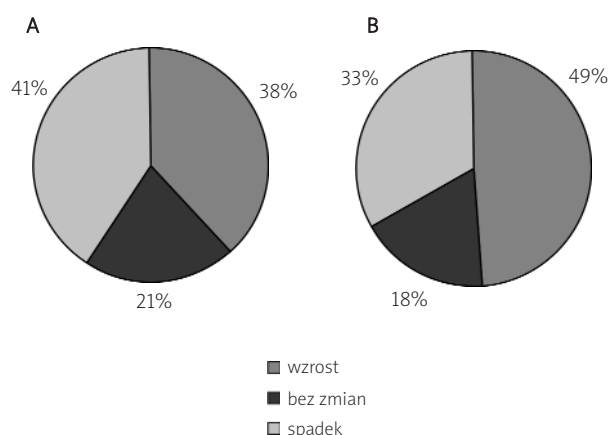


**Rycina 1.** Czynniki wpływające na wzrost stężenia aldosteronu i efekty jego działania

zek między otyłością a nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym, zjawisko to nazywano „unikaniem aldosteronu” [2] (Rycina 1.). Aktywacja receptora mineralokortykoidowego powoduje pobudzenie komórki do wytwarzania białek indukowanych przez aldosteron. Proces ten trwa ok. 4 godz. Powszechnie wiadomo, że aldosteron działa hipertensyjnie po podaniu dożylnym już po 1–2 min, więc oczywiste jest pozachromosomalne działanie tego hormonu. Zjawisko „unikania aldosteronu” wskazuje, iż hamowanie układu RAA nie jest jedynym sposobem zmniejszania stężenia tego hormonu, gdyż po pewnym czasie zmniejsza się skuteczność takiej terapii. Do niedawna jedynym lekiem będącym nieselektywnym inhibitorem receptora aldosteronowego był spironolakton.

### Spirololakton i jego wpływ na przerost mięśnia sercowego

Spirololakton jest prolekiem ulegającym przekształceniu w aktywny metabolit – kanrenon. Przez pewien czas w chorobach układu sercowo-naczyniowego traktowano spironolakton głównie jako lek działający hipotensyjnie i zatrzymujący potas. Ze względu na steroidową budowę i wynikające z niej działania niepożądane był lekiem stosowanym raczej wybiórczo. Po odkryciu zależności przerostu mięśnia sercowego od stężenia aldosteronu we krwi zaczęto jednak traktować spironolakton jako potencjalny lek zmniejszający przerost mięśnia sercowego i ściany naczyń. Pierwsze, niezwykle istotne badanie (RALES) opublikowane w 1999 r. przeprowadzone w 195 ośrodkach w 15 krajach potwierdziło pozytywne działanie spironolaktonu w zmniejszaniu ryzyka zgonu i częstości powikłań u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca [3]. Było to badanie z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnej ślepej próby, z użyciem placebo. Pitt i wsp. zakwalifikowali 1663 chorych z rozpoznaną niewydolnością serca w III i IV klasie wg NYHA, którzy byli poddani konwencjonalnemu leczeniu inhibitorami konwertazy angiotensyny, diuretykami pętlowymi, dozwolone było także leczenie digoksyną i lekami rozszerzającymi naczynia. Badanie zakończono po 24 miesiącach, wcześniej niż planowano, gdyż



**Rycina 2.** Wykazany w badaniu RALES wpływ spironolaktonu (A) w porównaniu z placebo (B) na występowanie objawów zaawansowanej niewydolności serca

analiza wyników wskazywała na przewagę leczenia spironolaktonem w porównaniu z placebo. Spirololakton w połączeniu z leczeniem standardowym zmniejszał ryzyko zgonu z przyczyn sercowych u ok. 30% chorych. Lek ten zmniejszał także częstość powikłań u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca; w grupie leczonej spironolaktonem objawy choroby nasiliły się u 38% osób, nie zmieniły się u 21%, natomiast zmniejszyły się u 41%, w grupie placebo zaś nasiliły się u 48% badanych, nie zmieniły u 18%, a zmniejszyły u 33% (Rycina 2.). Badanie to potwierdza korzyści z terapii spironolaktonem u osób z niewydolnością serca. Jak się spodziewano, u osób leczonych tym nieselektywnym antagonistą receptora mineralokortykosteroidowego występowała hiperkaliemia i wzrost kreatyniny w osoczu, jednak nie miały one znaczenia klinicznego, a tylko u 10% chorych wystąpiły objawy ginekomastii. Właśnie niewybiórczość spironolaktonu wobec receptora mineralokortykosteroidowego powoduje wiele działań niepożądanych, takich jak ginekomastia u mężczyzn, mastalgia, mlekotok, zaburzenia erekcji, a także niezwiązaną z działaniem androgennym agranulocytozę czy inne zaburzenia hematologiczne. Efektem działania spironolaktonu może być także wzrost stężenia potasu, co w niektórych przypadkach można wykorzystywać w celach terapeutycznych, a w niektórych może być niekorzystne.

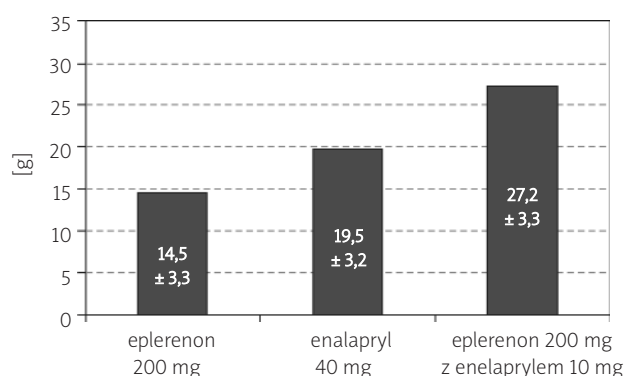
### Wpływ eplerenonu na nadciśnienie tętnicze

W ostatnich latach pojawił się eplerenon, przedstawiciel nowej klasy leków, wybiórczy antagonistą receptora mineralokortykosteroidowego. Jest lekiem rekomendowanym dla osób po zawale serca z cechami niewydolności lewej komory. Jego zdolność obniżania ciśnienia krwi była oceniana w wielu badaniach. Wyniki obserwacji ponad 500 chorych z ciśnieniem powyżej 150/96 mmHg opublikowano w 2003 r. [4]. Chorzy poddani leczeniu otrzymywali eple-

renon w dawkach 50 mg na dobę, a jeśli było to konieczne, zwiększano dawkę leku do maksymalnie 200 mg na dobę. Badanie ukończyło 65,7% chorych, z których 74,4% osiągnęło ciśnienie poniżej 140/90 mmHg, w tym po zastosowaniu leku w monoterapii u 44,8% badanych, konieczność dodania innego leku hipotensyjnego wystąpiła u 30%. Rok wcześniej grupa naukowców kierowana przez Winbergera przeprowadziła badania z randomizacją, metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowane placebo, z udziałem 417 chorych, którym podawano eplerenon w dawkach 50, 100, 200 mg na dobę w jednej grupie badanych lub 25, 50, 100 mg dwa razy dziennie w drugiej grupie. Uzyskano wyniki potwierdzające efektywność hipotensyjną eplerenonu zależną od dawki. Dodatkowo porównano efekt obniżający ciśnienie krwi po podaniu 100 mg eplerenonu i 100 mg spironolaktonu. Eplerenon jako wybiórczy antagonist receptoru mineralokortykosteroidowego był w 75% przypadków równie skuteczny jak niewybiórczy antagonist tego receptora. Chorzy poddani leczeniu spironolaktonem znacznie częściej odczuwali androgenne działania niepożądane tego leku, a chorzy stosujący eplerenon znacznie rzadziej skarżyli się na tego typu objawy [5].

### Porównanie eplerenonu z inhibitorami konwertazy angiotensynowej

Efekt działania receptora mineralokortykosteroidowego to ostatni etap fizjologicznej kaskady układu RAA. W celu jego zahamowania stosuje się głównie inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-inhibitory), a także antagonistów receptora dla angiotensyny (ARA). W badaniach porównawczych nad eplerenonem i klasycznym ACE-inhibitorem – enalaprylem, Pitt i wsp. [6] udowodnili znaczący efekt terapeutyczny tych leków w grupie 202 chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory. Podczas 9-miesięcznego badania z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, ci sami autorzy podawali równocześnie eplerenon w dawce 200 mg oraz enalapryl w dawce 40 mg, lub eplerenon w dawce 200 mg z enalaprylem w dawce 10 mg. Korzystne efekty terapii uzyskano już po 8 tygodniach, po którym to czasie przerost lewej komory zmniejszył się w przypadku podawania samego eplerenonu o  $14,5 \pm 3,3$  g, przy równoczesnym podawaniu samego enalaprylu o  $19,7 \pm 3,2$  g. Przy łącznym zastosowaniu tej samej dawki eplerenonu i mniejszej dawki enalaprylu uzyskano zmniejszenie przerostu lewej komory o  $27,2 \pm 3,3$  g (Rycina 3.). W obydwu schematach leczenia wartości obniżenia ciśnienia krwi były porównywalne, jednak korzystniejsze efekty uzyskano dzięki terapii łączonej eplerenonem z enalaprylem. Obserwacje te potwierdzili także Williams i wsp. [7], przeprowadzając badania w grupie 500 osób. W omówieniu wyników tych badań stwierdzono, że eplerenon obniżał skurczowe ciśnienie krwi nieznacznie skuteczniej niż enalapryl, natomiast obydwa leki obniżały ciśnienie rozkurczowe o porównywalne wartości. Działania

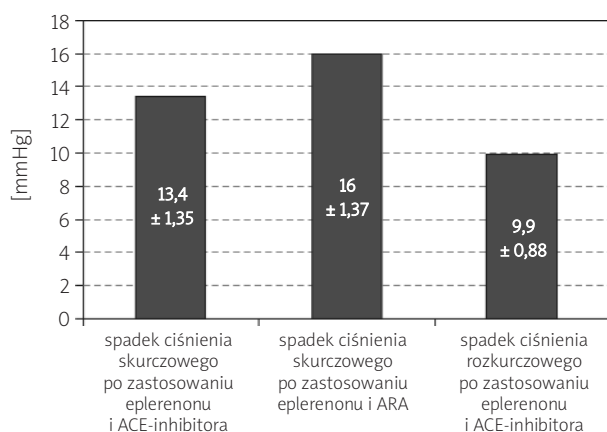


**Rycina 3.** Zmniejszenie przerostu lewej komory serca po 8-tygodniowym podawaniu eplerenonu, enalaprylu i eplerenonu z enalaprylem

niepożądane zaobserwowano u 7,9% chorych leczonych eplerenonem i u 9,8% leczonych enalaprylem. Terapia nie powiodła się u odpowiednio 23,3 i 22,8% badanych.

### Porównanie eplerenonu z antagonistami receptora dla angiotensyny

Dokładniejszej analizy takich parametrów, jak aktywność reninowa osocza (PRA), stężenie aldosteronu w osoczu (PAC), rozkurcz naczyń zależny od funkcji śródbłonna (NO), poziom mRNA dla kolagenu III, angiotensynogenu, enzymu konwertującego angiotensynogenu (ACE) i enzymu konwertującego angiotensynę II (ACE2), dokonano u szczurów z doświadczalnie wywołanym nadciśnieniem. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że zarówno blokada działania aldosteronu, jak i angiotensyny II za pomocą 100 mg/kg/dobę eplerenonu i 10 mg/kg/dobę kandesartanu zapobiega przerostowi i włóknieniu serca poprzez hamowanie działania układu RAA na miokardium [8]. Ponadto badania Kruma i wsp. wykazały dużą skuteczność eplerenonu w tych przypadkach, w których leczenie ACE-inhibitorami i ARA okazało się nieskuteczne. W tych sytuacjach, gdy wcześniej stosowana terapia obniżająca ciśnienie okazała się nieskuteczna, dodawano chorym 50 lub 100 mg eplerenonu. Po 8 tygodniach leczenia zaobserwowano spadek ciśnienia skurczowego u chorych, u których zastosowano terapię skojarzoną eplerenonem z ACE-inhibitorami o  $13,4 \pm 1,35$  mmHg, przy połączeniu eplerenonu z ARA o  $16,0 \pm 1,37$  mmHg. Istotny spadek ciśnienia rozkurczowego uzyskano po połączeniu eplerenonu z ACE-inhibitorami – o  $9,9 \pm 0,88$  mmHg (Rycina 4.). W celu potwierdzenia tych obserwacji porównano efekt terapeutyczny po zastosowaniu eplerenonu z innym ARA – losartanem [9]. W tym badaniu nad skutecznością terapii skojarzonej eplerenonem i losartanem wzięto pod uwagę także rasę osób badanych. W badaniu z randomizacją, wykonanym metodą podwójnej ślepej próby, w grupie 348 Afroamerykanów i 203 osób rasy kaukaskiej



**Rycina 4.** Spadek ciśnienia po zastosowaniu eplerenonu z ACE-inhibitorem oraz eplerenonu z ARA

podawano eplerenon i losartan w dawce 50 mg. Po 16 tygodniach stosowania tych leków zaobserwowano spadek zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego w obydwu badanych grupach. Eplerenon okazał się tylko nieznacznie bardziej efektywny w obniżaniu ciśnienia rozkurczowego u chorych rasy kaukaskiej [10]. Badania porównawcze obejmowały także efekt obniżania ciśnienia krwi u osób z nadciśnieniem z niskim poziomem reniny, których leczono eplerenonem i losartanem [11]. W tym badaniu chorym podawano eplerenon w dawkach 100–200 mg na dobę i losartan w dawkach 50–100 mg na dobę. Jeśli po zastosowaniu monoterapii rozkurczowe ciśnienie krwi było nadal > 90 mmHg, dodawano hydrochlorotiazyd w dawkach 12,5 lub 25 mmHg w zależności od wartości ciśnienia krwi. Po 8 tygodniach obniżenie ciśnienia w grupie leczonej eplerenonem było satysfakcjonujące, jednak u 32,5% chorych terapia wymagała dodania hydrochlorotiazynu w celu uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia. W grupie leczonej losartanem dodatkowego leku wymagało 55,6% osób. Wyniki cytowanego badania potwierdzają skuteczność eplerenonu jako leku o porównywalnej skuteczności w leczeniu nadciśnienia z ACE-inhibitorami i ARA, który może dodatkowo nasilić efekt terapeutyczny znanych już leków, a w niektórych przypadkach może okazać się lekiem o większej skuteczności.

### Porównanie eplerenonu z antagonistami wapnia

W kilku badaniach porównano także eplerenon z niektórymi antagonistami wapnia. White i wsp. [12] przeprowadzili badanie z randomizacją, w którym porównano skuteczność działania eplerenonu w dawce 50–200 mg dziennie z amlodypiną w dawce 2,5–10 mg dziennie u 269 chorych powyżej 50. roku życia. Uzyskali oni podobny efekt

obniżenia ciśnienia skurczowego w obydwu schematach leczenia, a eplerenon okazał się nawet skuteczniejszy w obniżaniu ciśnienia rozkurczowego. Zarówno eplerenon, jak i amlodypina powodowały spadek tętna o odpowiednio 15,9 i 13,4. Dodatkowo selektywny antagonistę receptora mineralokortykosteroidowego zmniejszał mikroalbuminurię u 52% chorych dotkniętych tym schorzeniem, podczas gdy amlodypina zmniejszała ją tylko u 10% chorych.

### Zastosowanie eplerenonu po zawale mięśnia sercowego

Blokowanie receptora dla aldosteronu ma także ogromne znaczenie u chorych po zawale mięśnia sercowego. Delyani i wsp. [13] oceniali wpływ eplerenonu na poziom kolagenu i markerów stanu zapalnego u szczurów w odstępie 3, 7 i 28 dni po wywołaniu zawału. Stwierdzono, że lek ten nie upośledza gojenia blizny pozawałowej i nie zmniejsza poziomu markerów zawału. Znaczący efekt działania eplerenonu zaobserwowano po 28 dniach, kiedy to stwierdzono, że znacząco zmniejszał włóknienie mięśnia sercowego. Po tym czasie istotnie zapobiegał także nieprawidłowej adaptacji w postaci odkładania kolagenu po zawale mięśnia sercowego. W innym badaniu [14], w którym prowadzono obserwację efektów stosowania w monoterapii eplerenonu u psów o ograniczonym obszarze zawału serca, wykazano istotne zmniejszenie aktywności metaloproteinaz. Efekt ten wpływał na zmniejszenie włóknienia mięśnia śródściennego, a co za tym idzie – na poprawę funkcji komór. Korzystne wyniki u zwierząt doświadczalnych znalazły potwierdzenie w kolejnych badaniach klinicznych [15] EPHEsus obejmujących ponad 6,5 tys. chorych z ostrym zawałem serca, z niewydolnością lewej komory i niewydolnością serca, w których zastosowanie eplerenonu zmniejszało zachorowalność i śmiertelność. Pitt i wsp. podczas 16-tygodniowego podawania eplerenonu w dawkach 25 lub 50 mg odnotowali spadek liczby zgonów i liczby hospitalizacji z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych. Na podstawie przytoczonych badań klinicznych stwierdzono, że na korzystne działanie eplerenonu wpływa nie tylko fakt zmniejszania syntezy kolagenu (indukowanego wysokim poziomem aldosteronu), ale także nasilenie uwalniania śródbłonkowego tlenku azotu, zmniejszenie stresu oksydacyjnego [16] i obniżenie aktywności płytek krwi [17].

Oczywiście eplerenon nie jest wolny od działań niepożądanych charakterystycznych dla inhibitorów receptora aldosteronowego, takich jak hiperkaliemia, hiponatremia czy kwasica metaboliczna. Mimo to, ze względu na szeroki zakres działania i znacznie mniejsze działania niepożądane niż spironolakton, wybiórczy antagonistę receptora mineralokortykosteroidowego wydaje się obiecującym lekiem w leczeniu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz w zmniejszaniu częstości powikłań sercowo-naczyniowych po zawale mięśnia sercowego.

### Piśmiennictwo

1. Bauersachs J. Aldosterone antagonism in heart failure: improvement of cardiac remodeling, endothelial dysfunction and platelet activation. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 649-52.
2. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, et al. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43: 358-63.
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: 709-17.
4. Burgess ED, Lacourcière Y, Ruilope-Urioste LM, et al. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 2003; 25: 2388-404.
5. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709-16.
6. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831-8.
7. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93: 990-6.
8. Takeda Y, Zhu A, Yoneda T, et al. Effects of aldosterone and angiotensin II receptor blockade on cardiac angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme 2 expression in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1119-24.
9. Krum H, Nolly H, Workman D, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117-23.
10. Flack JM, Oparil S, Pratt JH, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1148-55.
11. Weinberger MH, White WB, Ruilope LM, et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J* 2005; 150: 426-33.
12. White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021-6.
13. Delyani JA, Robinson EL, Rudolph AE. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H647-54.
14. Suzuki G, Morita H, Mishima T, et al. Effects of a long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2967-72.
15. 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: 1309-21.
16. Sanz-Rosa D, Oubiña MP, Cediel E, et al. Eplerenone reduces oxidative stress and enhances eNOS in SHR: vascular functional and structural consequences. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1294-301.
17. Schäfer A, Fraccarollo D, Hildemann S, et al. Inhibition of platelet activation in congestive heart failure by aldosterone receptor antagonism and ACE inhibition. *Thromb Haemost* 2003; 89: 1024-30.