

Satelitné sympóziu firmy Pfizer na XI. kongrese SKS

6. október 2006, Bratislava

Na satelitnom sympóziu firmy Pfizer počas konania XI. kongresu SKS zazneli zaujímavé a podnetné prednášky.

J. Murín (I. interná klinika FN, Bratislava) Druhé „A“ v renín-angiotenzín-aldosterónovom systéme nie je popoluškou pri liečebnom prístupe k hypertenzii. Renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) má významnú úlohu pri väčšine kardiovaskulárnych (KV) ochorení, t. j. pri hypertenzii (najmä s pridruženými klasickými rizikovými faktormi a s prítomnou hypertrofiou ľavej komory), ďalej pri ischemickej chorobe srdca (ICHS), kde podporuje vznik a progresiu vývoja koronárnej choroby, podporuje vznik myokardiálnej ischemie, arytmie a po prekonanom akútnom infarkte myokardu tento systém zabezpečuje remodeláciu so závažnými dôsledkami pre pacienta. Ovplyvňuje i diabetikov, kde podporuje rozvoj aterogenézy, hypertenzie s hypertrofiou ľavej komory (prechod k vzniku srdcového zlyhávania) a vznik/progresiu diabetickej nefropatie (pravdepodobne i retinopatie a neuropatie?). Samotné srdcové zlyhávania sa vždy spája s aktiváciou RAAS, o to väčšou, o čo je pokročilejšia forma srdcového zlyhávania prítomná. Čiže blokovat tento systém je nielen potrebné, ale potrebné je ho blokovat čo najlepšie/najintenzívnejšie (preukázali to mnohé klinické štúdie, najmä pri srdcovom zlyhávaní, kam boli zaradení ťažko chorí pacienti). Dosiahnuť to v reálnej klinickej praxi však vôbec nie je ľahké: a) u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním má pri dlhodobej liečbe ACE inhibítormi (a v dobrej užívannej dávke) asi 15 % pacientov (teda asi každý šiesty) stále vysokú sérovú (iste aj tkanivovú) hladinu angiotenzínu II, ale až 40 % pacientov má vysokú sérovú (asi aj tkanivovú) hladinu aldosterónu (teda ACE inhibítory nedokážu dostatočne blokovat produkciu aldosterónu a tým i jeho aktivitu – toto je to „druhé A“ v systéme RAAS) (Struthers, et al. S Card Fail 1996;2:47–54).

Donedávna (asi 10 – 15 rokov späť) sa predpokladalo, že aldosterón pôsobí v obličke prostredníctvom aktivácie aldosterónových receptorov v zberných kanálikoch a zabezpečuje predovšetkým vodno-minerálnu homeostázu (zadržuje v tele sodík a vodu a vylučuje draslík a horčík). Významným objavom pred asi 15 rokov bolo poznanie, že aldosterónové receptory sú aj v srdci (myocytoch komôr i predsieni), aj v cievach (hladkosvalové bunky) a tiež poznanie, že kardiovaskulárne tkanivo je schopné syntetizovať aldosterón (endotelové bunky, hladkosvalové bunky, myocyt a asi fibroblasty). Túto syntézu aldosterónu v srdci stimuluje nízka hladina sodíkových iónov a vysoká hladina draslíkových iónov v cirkulácii aj myokarde. Koncentrácia aldosterónu v myokarde je asi 17–20-násobne vyššia než v plazme, teda aldosterón musí mať v srdci i v cievach aj parakrinné a/alebo autokrinné pôsobenie (Silvestre, et al. Circulation 1999;99:2694–2701). Aldosterón, spolu so zvýšeným príjmom soli, vyvoláva nárast expresie sodíkových púmp na myocytoch i na vaskulárnych bunkách, čo spôsobuje nárast excitability a kontraktility myocytov, nárast reaktivity vaskulárnych hladkosvalových buniek, rast fibroblastov a zvýšenie obratu tvorby kolagénu, pokles vazodilatačnej aktivity endotelových buniek a napokon i zvýšený príjem sodíkových a zvýšený výdaj draslíkových/horčíkových iónov (Lombes, et al. Circ Res 1992;71:503–510). Antagonizovanie aktivácie aldosterónových receptorov (spironolaktón, eplerenón) vie týmto zmenám predísť, čím zlepšuje morbiditu/mortalitu pacientov s kardiovaskulárnym ochorením.

Nežiaduce účinky aldosterónu sú: a) strata magnéziových a kalciových iónov z organizmu, b) zvýšený prienik kalciových iónov v myocytoch (intracelulárnym smerom), c) aktivácia sympatika a inhibícia parasympatika, d) zvýšená myokardiálna a vaskulárna fibróza, e) zvýšená myokardiálna hypertrofia, f) významné vaskulárne zmeny: znížená rozťažlivosť

veľkých artérií, pokles baroreceptorovej funkcie a zhoršenie endotelovej funkcie, g) inhibícia fibrinolytickej aktivity séra, h) indukcia arytmií, i) prolongácia QT disperzie a j) nárast myokardiálnej ischemie, najmä pri súčasnej ľavokomorovej dysfunkcii.

Zaujímavým sa javí i diúrny profil aldosterónu v sére, lebo vrchol aldosterónémie býva ráno a koinciduje so zvýšeným výskytom kardiovaskulárnych príhod (vznik infarktu myokardu, náhlej srdcovej smrti, arytmií, náhlej cievnnej mozgovej príhody). Iste sa tu uplatňuje narušenie rovnováhy autonómneho nervového systému (nárast aktivity sympatika/pokles aktivity parasympatika) aldosterónovým pôsobením. Práve tak, ako máme z dávnych čias dobré klinické skúsenosti s betablokátormi pri ovplyvnení kardiovaskulárnych príhod (najmä vo včasnom rannom období, v koincidencii s nárastom aktivity sympatika), aj teraz ich máme s blokovaním účinkov aldosterónu (Mac Fadyen, et al. Cardiovasc Res 1997;35:30–34).

Na záver sa preberal vzťah medzi aldosterónémiou a hypertenziou. Ochorenia srdca a NCPM sú významné príčiny mortality a morbiditu u hypertonikov. Dnes je percento liečených i lepšie kontrolovaných (TK < 140/90 mmHg) hypertonikov vyššie ako v minulosti, avšak incidencia terminálneho renálneho zlyhania a prevalencia chronického srdcového zlyhávania (často následkov aj dlhotrvajúcej hypertenzie) stúpajú. Problémom, ktorý treba riešiť je, že nestačí upraviť krvný tlak, ale treba kontrolovať aj sprievodné neurohormonálne faktory, napríklad renín-angiotenzín-aldosterónový systém a ďalšie systémy (JNC VI. Arch Intern Med 1997;157:2413–2446). Experimentálne skúsenosti (aldosterón a hypertenzia): novonarodené potkany kŕmené 1 % roztokom soli a aldosterónovým podávaním (rozdelené na dve podskupiny: podávané placebo ôsmim zvieratám a eplerenón-selektívny blokátor receptorov aldosterónu v dávke 100 mg/kg siedmim zvieratám) – v oboch podskupinách rovnaký TK, ale od 13. týždňa „placebom liečené“ potkany vykazovali vysoký vývoj NCPM a umierali (do 18. týždňa života), kým „eplerenónom liečené“ potkany prežili aj 19. týždeň (v prvom prípade zvierat sa našli významné vaskulárne a parenchymové lézie, najmä ischemické alebo hemoragické NCPM, a tým zmenám eplerenón bránil) (Rocha, et al. Trends in Endocrinol and Metabol 2001;12:308–314).

Klinické skúsenosti (klinici obvykle neveria, že aldosterón by mohol byť nezávislým rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení): u hypertonikov jestvuje významná korelácia medzi aldosterónémiou a ľavokomorovou masou (Schunkert, et al. Heart 1997;77:29–31), ďalej jestvuje významná inverzná korelácia aldosterónémie a arteriálnej compliance (rozťažlivosť), a to nezávisle od intenzity hypertenzie a veku pacientov (Blacher, et al. Am J Hypertens 1997;10:1326–1334). Aldosterón vyvoláva u hypertonikov aj renálnu dysfunkciu, ako preukázala malá klinická štúdia (diabetickí hypertonici s proteinúriou boli randomizovaní do troch liečebných ramien: eplerenónového v počte 74 osôb, enalaprilového v počte 74 osôb a kombinovaného (t. j. eplerenón aj enalapril) v počte 67 osôb, trvanie liečby 24 týždňov a ak diastolický TK bol > 90 mmHg, tak sa v 8. týždni liečby pridal hydrochlórtiazid alebo amlodipín). Jej primárnym cieľom bolo analyzovať albuminúriu/proteinúriu a sekundárnym cieľom bolo správanie sa krvného tlaku a tolerabilita liečby. *Výsledky:* a) eplerenón významne znížil albuminúriu/proteinúriu, a to až o 62 % oproti východiskovej hodnote, b) enalapril uspel tiež a redukoval albuminúriu o 45 %, c) kombináčnna liečba bola ešte účinnejšia, redukcia albuminúrie/proteinúrie o 74 %, d) pokles krvného tlaku bol v troch liečebných ramenách podobný (o 19,5 – 21,8/13,2 – 16,0 mmHg), a tak efekt liečby nemožno vysvetliť

poklesom krvného tlaku. e) Tolerabilita liečby bola výborná. Renálna protekcia u tejto rizikovej skupiny pacientov pochádzala nielen z úpravy TK, ale i z blokovania účinku aktivácie RAAS, konkrétne účinku aldosterónu [Epstein, et al. JACC 2002;39 (Suppl. A):249A].

U osôb s primárnym aldosteronizmom (pri adenómoch kôry nadobličky) býva vysoká incidencia kardiovaskulárnych komplikácií (až 34 % pacientov), NCPM (až 16 % osôb), proteinúrie (24 % osôb) a hypertrofiie ľavej komory (78 % osôb) (Nishimura, et al. Am J Kidney Dis 1999;33:261–266).

Pred rokom Milliez a spol. (JACC 2005;45:1243–1248) publikovali skúsenosti s viacročným sledovaním dvoch skupín pacientov (osoby s primárnym aldosteronizmom v počte 124 a osoby s esenciálnou hypertenziou v počte 465): mali podobný vek (52 rokov), podobné delenie podľa pohlavia (dve tretiny muži a tretina ženy), mali podobné hodnoty krvného tlaku (175/107 mmHg), podobnú srdcovú frekvenciu (72/min), podobnú glykémiu (6,0 mmol/l), ale aj málo vyšší sérový cholesterol u podskupiny pacientov s esenciálnou hypertenziou (5,4 a 5,9 mmol/l, len tento rozdiel bol významný). Zarážajúci je výskyt kardiovaskulárnych príhod u týchto dvoch podskupín pacientov: a) výskyt NCPM (primárny aldosteronizmus: 12,9 % versus esenciálna hypertenzia: 3,4 %, rozdiel 4,2-násobný), b) výskyt prípadov infarktu myokardu (4 % vs 0,6 %, rozdiel 6,5-násobný), c) výskyt predsieňovej fibrilácie (7,3 % vs 0,6 %, rozdiel 12,1-násobný), d) výskyt hypertrofiie ľavej komory podľa ECHOKG vyšetrenia (34 % vs 24 %, rozdiel 1,6-násobný). Je zrejme, že príklady ochorenia, ktoré vznikajú spolu s nárastom aldosterónu v sére a tkanivách, sú významne kardiovaskulárne rizikové. Takíto pacienti významne profitujú z blokády účinku aldosterónu.

V. Hricák (Kardiologická klinika, NÚSCH, Bratislava) Štúdia EPHEBUS. Išlo o veľkú klinickú štúdiu v oblasti liečby pacientov s chronickým systolickým srdcovým zlyhávaním (CHSZ). Cieľom štúdie bolo porovnať vplyv eplerenónu versus placebo na morbiditu a mortalitu u pacientov s akútnym infarktom myokardu (AIM) komplikovaným dysfunkciou ľavej komory a/alebo srdcovým systolickým zlyhávaním. Vstupné kritériá štúdie: a) akútny infarkt myokardu, b) systolická dysfunkcia ľavej komory s ejekčnou frakciou $\leq 40\%$, c) klinické prejavy srdcového zlyhávania, d) optimálna liečba pacientov (ACE inhibítor alebo sartan, betablokátor, aspirín, angioplastika/koronárny by-pass alebo trombolytická liečba, diuretiká, statíny). Randomizácia sa udiala počas 3. – 14. dňa po vzniku akútneho infarktu. Dôležité sú kritériá na nezariadenie pacienta do štúdie: a) liečba kálium-šetriacimi diuretikami, b) sérový kreatinín > 220 $\mu\text{mol/l}$ a c) kaliémia $\geq 5,0$ mmol/l. V štúdií boli dva *primárne ciele*: 1. Ovplyvnenie celkovej mortality. 2. Ovplyvnenie kardiovaskulárnej mortality alebo potreby hospitalizácie pre kardiovaskulárnu príhodu [srdcové zlyhávanie, reinfarkt, náhla cievna mozgová príhoda (NCPM), arytmia]. V oboch ramenách štúdie (eplerenón: raz denne 25 – 50 mg versus placebo) bolo po 3 100 pacientoch a štúdia sa plánovala do vzniku 1 012 úmrtí. *Druhotné ciele*: 1. kardiovaskulárna mortalita a 2. celková mortalita/celková hospitalizácia. Priemerné trvanie štúdie bolo 16 mesiacov. *Charakteristika súboru*: a) priemerný vek 64 rokov, b) vstupný krvný tlak 119/77 mmHg, c) vstupná hodnota ľavokomorovej ejekčnej frakcie 33 % a d) symptómy CHSZ malo až 90 % pacientov (išlo teda o relatívne rizikovú skupinu osôb). Muži (72 % osôb), priemerný BMI 27,5, priemerný vstupný kreatinín v sére

1,1 mg/dl (norma), priemerná kaliémia 4,3 mmol/l. Výskyt diabetu 32 %, priemerný čas od vzniku AIM do randomizácie 7,3 dňa. Hypertenziou trpelo 60 % osôb, prejavmi CHSZ spred infarktového obdobia trpelo 14 % osôb a už prekonaný infarkt myokardu mala štvrtina (27 %) zaradených. Vstupná liečba pacientov: 1. Revaskularizácia (PTCA 24 % osôb, by-pass 1 % zaradených osôb). 2. ACE inhibítory/sartany (86 %). 3. Betablokátory (75 %). 4. Aspirín (88 % zaradených). 5. Statíny (47 %). 6. Diuretiká (60 %) a 7. Digitalis (15 % osôb). *Výsledky štúdie*: 1. Primárny cieľ (celková mortalita) bol priaznivo a významne ovplyvnený v eplerenónovom ramene – pokles o 15 %, pričom efekt (Kaplanove-Maierove krivky prežívania) sa dostavil už v priebehu včasného postinfarktového obdobia (po troch mesiacoch). Aj v jednotlivých podskupinách pacientov sa tento efekt eplerenónu prejavil rovnako (u oboch pohlaví, mladších i starších ako 65 rokov, osôb s kaliémiou nad a pod 4 mmol/l, bez zreteľa na hodnotu kreatinínémie, diabetikov aj nediabetikov, hypertonikov aj nehypertonikov, osôb s lepšou/horšou ejekčnou frakciou ako 35 %, osôb s reperfúziou i bez nej, osôb s potrebou diuretik i bez tejto liečby. Aj iná liečba (ACE inhibítory, sartany, betablokátory, statíny, aspirín a pod) nemala vplyv na efekt eplerenónu. 2. Druhý primárny cieľ (kardiovaskulárna mortalita a hospitalizácia z kardiovaskulárnych príčin) bol tiež priaznivo a významne ovplyvnený – pokles o 13 % – v eplerenónovom ramene liečby (efekt tiež nastal rýchlo, už po troch mesiacoch). Ako v predchádzajúcom prípade aj tu profitovali podobné podskupiny pacientov. 3. Ovplyvnenie hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie sa analyzovalo dvojakým spôsobom: a) počet hospitalizovaných pacientov sa znížil v eplerenónovom ramene liečby o 15 % (významne) a b) epizódy srdcového zlyhávania s potrebou hospitalizácie sa znížili o 23 % (významne). 4. Analýza efektu liečby v prvom mesiaci štúdie preukázala v eplerenónovom ramene liečby 31 % významný pokles celkovej mortality, 13 % (hranične významný) pokles kardiovaskulárnej mortality/rehospitalizácií, 32 % významný pokles v kardiovaskulárnej mortalite a hranične významný až 37 % pokles náhlejšej srdcovej smrti (Pitt, et al. JACC 2005;46:425–431). 5. Analýza efektu liečby v prvom mesiaci trvania štúdie u podskupiny pacientov s ťažko zníženou funkciou ľavej komory (ejekčná frakcia $\leq 30\%$) preukázala významný pokles celkovej mortality o 43 %, kardiovaskulárnej mortality o 44 % a náhlejšej srdcovej smrti až o 58 %. Teda efekt eplerenónu je obrovský. 6. Analýza bezpečnosti liečby: a) výskyt gynekomastie (placebové rameno 0,45 % vs eplerenónové rameno 0,4 %), b) mastodynia (0,1 % vs 0,1 %), c) abnormálne vaginálne krvácanie (0,4 % vs 0,4 %), d) kaliémia $< 3,5$ mmol/l (13,1 % vs 8,4 %), $\geq 5,5$ mmol/l (11,2 % vs 15,6 %) a $\geq 6,0$ mmol/l (3,9 vs 5,5 %) – liečba bránila vzniku hypokaliémie a oproti placebo významne neovplyvnila výskyt hyperkaliémie ($\geq 5,5$ mmol/l, ani $\geq 6,0$ mmol/l).

Na záver možno povedať, že podávanie eplerenónu u pacientov s AIM komplikovaným dysfunkciou ľavej komory/srdcovým zlyhávaním popri štandardnej liečbe možno úplne indikovať, pretože významne a priaznivo ovplyvní kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu a zlepší i kvalitu života pacientov.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika FN Bratislava, Nemocnica Staré mesto