

Kérdések és lehetőségek eplerenonterápia kapcsán

Moser György

Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet, Kardiológiai Szakrendelő, Szolnok

Levelezési cím:

Dr. Moser György, e-mail: mosergy109@gmail.com

A szerző kiindulási alapként tekinti az eplerenonnal kapcsolatos megatrialok eredményeit. A továbblépés lehetőségeit több irányban keresi: milyen korán érdemes elkezdni akut miokardiális infarktusból az eplerenont, és miért? Van-e annak veszélye? Mi utal arra, hogy a nagy vizsgálatok protokolljához képest tartalékok lehetnek e terápia még korábbi iniciálásában? A klasszikus, ACEI-re ráépített eplerenonkezelésben a sorrend felcserélhető-e? Milyen érvek szólnak mellette? A spironolakton és az eplerenon mellékhatásprofilja különböző, és hasonlóan eltér farmakokinetikájuk is. Az utóbbinak is fontos gyakorlati vonzata van.

Kulcsszavak: mineralokortikoidreceptor-antagonista, eplerenon, spironolakton

Problems and possibilities in eplerenone therapy

The author regards the results of mega-trials executed with eplerenone as starting point. He is considering the opportunities of proceeding in different directions: how early is it worthy to initiate eplerenone therapy in acute myocardial infarction and why? Does this approach have a risk? What is the indication of possible reserve (benefit) to initiate this therapy even earlier compared to protocols of megatrials? Is the sequence of usage classical eplerenone addition to ACE inhibitor cascade interchangeable? What kind of arguments supports this concept? The side effect profile and pharmacokinetics of spironolactone and eplerenone are different. Therefore, these therapeutical regimens could create practical clinical consequences.

Keywords: mineralocorticoid receptor antagonist, eplerenone, spironolactone

Nem az eplerenonnal kapcsolatos evidenciákról, hanem a már megszületett eredményekből fakadó új felvetésekről lesz szó. A jelen közlemény ott „indul”, ahol a kitaposott út véget ér. A továbbiakban már nincsenek kijelölt útjelzők, de születnek új kérdések, s azokra választ, vagy legalább támpontokat keresünk.

A mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA-k) helye akut miokardiális infarktusból (AMI-ban)

AMI-ban a revaszkularizációs érásban sem annullálódik a gyógyszeres kezeléssel nyert tapasztaltok értéke. AMI-ban az egyes terápiás elemek időzítése két csoportba osztható.

1. Minél korábban: ide sorolhatók a rekanalizációra irányuló-, és az elektromos-, illetve hemodinamikai instabilitás korrekcióját célzó ténykedések.
2. Optimális időpontban bevezetett terápia. β -blokádnál esetén a választott optimális időpont lehet a revaszkularizáció útján stabilizált pumpafunkció ideje, de hiperkinetikus állapotban már az AMI hiperakut szakában is igény lehet rá. Az ACE-gátló (ACEI) akkor biztonságos, amikor hipotónia veszélye nem fenyeget.

Hol a helye az MRA-knak?

- Eredményezne-e további javulást, ha az MRA-kezelést AMI-ban minél korábban indítanánk?

- Jelentene-e ez veszélyt?
- Minden elektromos instabilitás megszüntetésére irányuló terápiát AMI-ban késedelem nélkül kell alkalmazni, így érvek szólhatnak a minél korábbi MRA adása mellett. AMI-ban a plazmaaldoszteron-szint emelkedése és a transzkardiális aldoszteronextrakció fokozódása már az első órákban megindulhat (1).

Egy 134 AMI-t elszenvedett beteget felölelő vizsgálatban igazolták, hogy a posztinfarktusos remodelling antagonizálására a 24 órán belül elkezdett MRA terápia értékű (2). Iv. K⁺-kanrenoátot követően egy hónapig spironolaktont kapó betegek csoportjában szignifikánsan kedvezőbb volt a bal kamra (BK) EF-je, illetve a végszisztolés-végdiasztolés volumenek változása, mint a placebocsoportban. Az EPHEUS-vizsgálatban AMI-ban a BK-i szisztolés diszfunkcióban szenvedő, szívelégtelen betegeken a 3-7 napon belül indított eplerenonkezeléshez köthető a study globális pozitív eredménye, a ≥7. napon indított eplerenon már nem hozott érdemi előnyt. Az eplerenonkezelés kedvező hatású a hirtelen halál vonatkozásában, amelyben az elektromos remodellingre kifejtett hatásának tulajdonítanak elsősorban jelentőséget (3). A korábban indított eplerenonkezelés a mellékhatások (hipotónia, hyperkalaemia, szérumkreatininszint-emelkedés) előfordulását nem fokozta, ugyanakkor a rizikócsökkentés már a randomizációt követő 10. napon megmutatkozott. Több szerző véleménye szerint az MRA-terápiában még jelentős kihasználatlan „tartályok” vannak (4)!

- Kérdés: hogyan lehet rapid MRA-hatást létrehozni? A spironolakton nem akut hatású szer (ld. később). Az eplerenon, a K⁺-kanrenoát és a kanrenon viszont igen, orálisan is. Minél magasabb egy kórfolyamat időfaktora, annál kevésbé „csereszabatos” az eplerenon és spironolakton.

Az MRA-k elektromos remodellingre gyakorolt kedvező hatásának összetevői

Az elektromos-, illetve a strukturális- és a funkcionális remodelling összefonódik, de dinamikájuk, intenzitásuk, dominanciájuk aktuálisan eltér. A RALES-vizsgálatban 29%-kal, az EPHEUS-studyban 21%-kal csökkent a hirtelen szívhalál incidenciája az MRA-val kezelt betegeken. Az AMI korai szakában az elektromos instabilitás kezelése homloktérben van, érdemes áttekinteni az MRA-k elektromos remodellingre kifejtett hatásának potenciális összetevőit.

- A strukturális és a funkcionális remodellingre gyakorolt kedvező hatás visszahat az elektromos remodellingre.
- Emelik a szérum K⁺- és a Mg²⁺-szintet. A szérum K⁺-Mg²⁺-szint a normál felső tartományban nagyobb védelmet jelent a hiperdinám ritmuszavarokkal szemben. A RALES-vizsgálatban a spironolakton a placebóval szemben egészen 6 mmol/l szérum K⁺-szintig kedvezően befolyásolta a kór-

lefolyást. Az EMPHASIS-HF-vizsgálatban mérsékelt fokú hyperkalaemiában is mortalitáscsökkentést észleltek. Az EPHEUS-study alapján e trend a legsúlyosabban szívelégtelen betegekre is érvényes. Szívelégtelenségben a 4 mmol/l alatti szérum K⁺-szint (diuretikumok hatása, illetve neurohormonális aktiváció folytán), rossz prognosztikus jel hirtelen halál vonatkozásában. A DIG-tanulmányban is a 4 mmol/l alatti K⁺-szint fokozta a mortalitást. A RALES-vizsgálatban viszont a spironolakton kétszeres mortalitáscsökkenést hozott a digitalizált betegeken (vs. a K⁺-Mg²⁺-szintet emelő trenddel függ össze a biztonságosabb digitalizálás).

- A spironolaktonról igazolták, hogy csökkenti a QT-diszperziót, amely legalább részben a delayed rectifier K⁺-áramlásának gyors komponensére kifejtett hatás által mediált (5).
- Az MRA-k fokozzák a noradrenalin miokardiális felvételét, azáltal a neuronális újrafelvétel (recycling) helyett a metabolizmus felé terelik a noradrenalint.
- Az MR-ek aktiválása direkt hatást gyakorol a Ca²⁺-handlingre: a rianodinreceptorok (a szarkoplazmatikus retikulumból történő Ca²⁺-felszabadulásért felelős ioncsatornák) aktivitása nő. Az aberráns disztolés Ca²⁺-release (Ca²⁺-leakage), az akciós potenciál meggyűlása, QT-megnyúlás, késői utódepolarizáció lehet a következmény (6).
- Az MRA-k antiinflammatorikus-, antifibrotikus-, antioxidáns hatásának is szerepe lehet antidiszritmiás hatásában. Az aldoszteron fokozza a proinflammatorikus markerek génexpresszióját, amelynek vaszkuláris gyulladás, oxidatív stressz, leukocita-akkumuláció, miokardiális nekrozis a következménye (az eplerenon már ezen a szinten is blokkol). Nem eldöntött, hogy a fibrózis reaktív, vagy az aldoszteron közvetlenül stimulálja a fibroblasztok kollagéntermelését (7). (A kollagénrostok fiziológiás 5%-os aránya patológiás körülmények közt 20% fölé emelkedhet.) Akár reparatív a fibrózis, akár „söntöl” az aldoszteron a fibroblasztokhoz, a folyamat elektromos inhomogenitásra, instabilitásra vezethet. Az MRA-k preventív hatásúak a miokardiális és perivaszkuláris fibrózis tekintetében, de nem gátolják a hegeképződést (8). Sőt, arra is vannak adataink, hogy korai adásuk elősegíti a myocardium gyógyulását (9).
- Az MRA-k az NO hatása révén a vagoszimpatikus kompetíciót a paraszimpatikus dominancia irányába modifikálják, gátolva a malignus ritmuszavarok felléptét (10).

Az NO neuromodulátor hatása

- Az NO direkt myogen vazodilatátor hatása mellett regulátor az autonóm idegrendszerben (10).
- Az aldoszteron endothel-diszfunkciót okoz. Hátte-

rében valószínűleg a szuperoxid-termelés következtében csökkenő NO-szint áll. (Az aldosteron és az angiotenzin-II az NO-t egyaránt inaktíválja.) Az aldosteronblokkád az endothelialis NO-aktivitást akár 94%-kal emeli.

- A központi idegrendszerben az NO excitatorikus, illetve inhibitor hatást fejt ki, régióspecifikusan, az idegsejt típusától, és az NO koncentrációjától függően (11).
- Az NO nemcsak az agytörzsben (illetve magasabb régiókban is), a gerincvelőben, a ganglionokban modulálja a neurotranszmissziót, hanem a célszerveken is kifejti hatását. A szívben a neuromuszkuláris junkciókban gátolja a noradrenalin-felszabadulást, és antagonizálja intracellulárisan a noradrenerg jelátvitelt (12). A myocardium is termel NO-t, amely parakrin módon fejt ki neuronális hatását (10).
- A Bezold–Jarisch-reflex excitabilitását elősegíti (kemo- és mechanoreceptorokból eredő afferentáció útján a kardiális paraszimpatikus aktivitást fokozza). Mindez összefüggésben állhat azzal, hogy az MRA-k javítják az RR-variabilitást és a baroreceptor-funkciót (13, 14, 15).

AMI-ban a korai MRA-hatást vizsgáló tanulmányok

ALBATROSS

Az ALBATROSS nyílt vizsgálatban 72 órán belül, akár a mentőautóban megtörtént a randomizáció. Iv. 200 mg K⁺-kanrenoát beadása után 12-24 óra múlva 25 mg spironolaktont vs. placebót kaptak a betegek a standardterápia (ACEI, β-blokkoló stb.) mellé, függetlenül attól, hogy történt-e revaszkularizáció (16). A betegek 92%-a nem szenvedett szívelégtelenségben. A legsúlyosabb kórállapotban várható az MRA-k legmarkánsabb előnye, akik viszont nem voltak képviselve e vizsgálatban! A szérumaldosteron-szint és a transzkardiális aldosteronextrakció a posztinfarktusos remodellingnek alapvető modulátora. Pozitív korrelációt mutat hemodinamikai paraméterekkel: az arteria pulmonalis középnyomás-, a PCWP- és a jobb pitvari középnyomás emelkedésével (17), a kórlefolyás és a prognózis prediktora (18). A study designben kódolva volt a vizsgálat meglehetősen szerény konkluzív értéke. Halálozás, szívmegállás miatt történt újraélesztés, terápiát igénylő ventrikuláris ritmuszavar, ICD-indikáció, újonnan fellépett szívelégtelenség, illetve fennállása esetén annak progressziója és az előbbieket kombinációjával képzett „kompozit végpontok” tekintetében a trial nem bizonyította a fenti betegeken e terápia előnyét. Alacsony kockázatú, kompenzált betegeken az MRA-k érdemi terápiás értékével nem számolhatunk. A trial viszont igazolta az iv. MRA-telítés biztonságosságát! A STEMI-ben szenvedő betegeken az MRA-csoportban alacsonyabb volt a mortalitás (0,5 vs. 2,4%). Az MRA-k

STEMI-ben (NSTEMI-hez képest) sokkal akutabb és kifejezettebb neurohormonális aktivációt „un-triggerelnek”, de STEMI-NSTEMI vonatkozásban nem történt a randomizációkor statifikáció, így ennek konkluzív értékét visszafogottan kell kezelni.

REMINDER-vizsgálat

A REMINDER-vizsgálatban STEMI-ben, a tünetek kezdetétől számított 24 órán belül indítottak napi 25 mg eplerenont (vs. placebo), amelyet a betegek többségénél sikerült napi 50 mg-ra feltitrálni. A gyógyszer szignifikáns szérumbNP/NT-proBNP-szint-csökkenést eredményezett. Az ALBATROSS-populációhoz képest is alacsonyabb rizikójú betegeket randomizáltak, átütő üzenete nem volt. Elgondolkodtató, hogy a legsúlyosabb kórállapotban (kardiogén hipotónia, instabil hemodinamikai állapot), ahol a legnagyobb az igény az MRA-hatásra, ott a „standard terápia” (ACEI, β-blokkoló) bevezethetősége és biztonsága visszafogott megközelítés szerint is kétséges. Az EPHEBUS-, az ALBATROSS- és a REMINDER-vizsgálatban pedig arra ráépítve kapták (mert biztonsággal kaphatták) a betegek az MRA-t).

„Automataként” működő hatás?

AMI-ban a β-blokkád nem úgy működik, mint egy automata: bedobjuk a metoprololt, és kijön a szív O₂-mérlegének javítása. Adott esetben „kijön” a kardiogén sokk, mint ahogy a CCS-II mutatta. Az ACEI-k sem „úgy” működnek: szimptomás hipotónia jöhet létre. A gyógyszer-től nem protektív hatást kapunk, és nem „a beteg nem ismeri a tankönyvet”, hanem az orvos. Az MR-antagonistáknak pl. NO-szint emelő hatása, vagy az ivabradin frekvenciacsökkentő hatása közelebb áll az automata működéséhez.

Párhuzamok az eplerenon- és az ivabradin-terápiában

Van két RAAS-gátló csoportunk, amely antiremodelling hatású, terápiás értékű AMI-ban, illetve szívelégtelenségben: az ACEI-k és az MRA-k, és van két frekvenciacsökkentőnk, amelyek a szív O₂-mérlegét javíthatják AMI-ban: a β-blokkolók és az ivabradin. (Az AMI ivabradin adásának nem deklarált indikációs területe, de számos klinikai vizsgálat, tapasztalat igazolta, hogy AMI-ban – kardiogén sokk vagy anélkül – az ivabradin biztonságos, és a BK-i EF-re kedvezőbb hatású, mint a metoprolol (19, 20). Nem az a kérdés, hogy a fenti társítások „csereszabatosak-e”, vagy melyik kedvezőbb hatású. A kérdés úgy merülhet fel, hogy ha hemodinamikai instabilitás vagy hipotónia okán a β-blokkoló, illetve az ACEI nem vezethető be, ivabradinnal, illetve eplerenonnal történő stabilizálással „megágyaz-

hatunk-e” az előbbi kezelések biztonságos feltételeinek. Ilyen vonatkozású ajánlás nincs, de van-e az ellenjavallatnak megalapozottsága? Van-e helye egyedi megítélésnek? A megatrialekben az optimálisnak tartott terápiára, a β -blokkolóra az ivabradint, illetve az ACEI-re az eplerenont építették rá. Az ACEI-k évtizedekkel előbb kerültek forgalomba, korábban születhettek evidenciák. Hagyományon alapul az ACE-gátlás bevezetésének előidejűsége, vagy valóban terápiás értéket képvisel, mindig optimális döntés-e a „klasszikus sorrend”? Ivabradin kapcsán már jelentős klinikai tapasztalat halmozódott fel, amely kétségeket ébreszt, hogy az időrendiség „köbe legyen vésve” (21).

RAAS-gátlás és antiremodelling – Hipotónia

AMI-ban az ACEI-ket BK-i antiremodelling intenciójával adjuk, de meddig érdemes, és szabad előrehozni e terápia elkezdését? A limitáló tényező a hipotónia. A SAVE-, az AIRE-, a GISSI-3-, a CCS-1- az ISIS-4-, a SMILE-, a SPIRIT- és a TRACE-vizsgálat igazolta az ACEI kedvező hatását AMI-ban a mortalitás csökkentése mellett a BK szisztolés funkciójának romlása, és a kongesztív szívelégtelenség kialakulása tekintetében. A SMILE-, a GISSI-3- és az ISIS-4-studyban a tünetek kezdetétől számított 24 órán belül indított per os ACEI-kezelés mortalitáscsökkentő hatása már a randomizációt követő 24 órán belül érvényesült, de nem befolyásolta a mortalitást, hogy az első 24 órán belül mikor kezdték el (22). A globális kedvező hatásban megbújik egy negatív tendencia, amely az ACEI-k vérnyomáscsökkentő hatásával függ össze. Az ISIS-4-ben 1000 betegenként 52 esetben kellett a vizsgálatot leállítani a captoprilcsoportban súlyos hipotónia miatt, és 5-tel emelkedett a kardiogén sokk előfordulása. A GISSI-3-ban a perzisztáló hipotónia (és a renalis diszfunkció) az ACEI-csoportban 16,3 vs. 10,8% placebo volt. Az ISIS-4-ben, illetve a CCS-1-ben a randomizációkor 90-100 Hgmm közötti szisztolés vérnyomásértékű betegeken az ACEI-t kapók mortalitása magasabb volt: 14 vs. 12%, illetve 12,1 vs. 9,9%. A CONSENSUS II vizsgálatban az iv. adott enalaprilátkezelésben részesült betegeknél magasabb mortalitást észleltek: 10,2 vs. 9,5% placebo (23). Szembetűnő a párhuzam: a korai hipotónia az enalapiláttal kezelt betegeknél 12% volt vs. 3% placebo, a mortalitás pedig 17% volt, akiknél a korai hipotónia fellépett, míg 9,3%, akiknél nem. MRA-k esetén vizsgálati eredmény utal arra, hogy adásukat az AMI első 24 órájába érdemes előrehozni, és nem tudunk rámutatni olyan limitáló tényezőre, mint az ACEI-hatás nagyságrendű akut hipotónia. Az EPHEMUS-studyban is a <90 Hgmm szisztolés vérnyomásérték kizárási kritérium volt, ugyanakkor a napi 25-50 mg eplerenont „szubdiuretikus és szubhemodinamikai” dózisnak nyilvánítja az irodalom (8). Az utóbbit támasztja alá, hogy az EPHEMUS-vizsgálatban az első hét végén mind az eple-

renon-, mind a placebocsoportban emelkedett az átlagos szisztolés, illetve diasztolés vérnyomás, az utóbbi betegeken szignifikánsan nagyobb mértékben. E trend egy év után is fennállt (24). Azon betegeken, akiknél egy hónap kezelés után az átlagnyomás 10 Hgmm-rel emelkedett, csökkent a vesefunkció-romlás kockázata. Érvek szólnak amellett, hogy az eplerenon AMI-ban (és szívelégtelenségben) az ACEI-nek olyan alternatívája lehet, amely nem okoz releváns hipotóniát. Számos érünk van, hogy az eplerenon ne csak az ACEI + β -blokkádra építhető terápia legyen. Természetesen az érvek megerősítése, bizonyítása tervezett, randomizált, multicentrikus vizsgálat által lehetséges, amelynek jelenleg nem vagyunk birtokában.

A spironolakton és az eplerenon farmakokinetikai különbségei

Az eplerenon költséges gyógyszer, a spironolaktonnak van helye a gyakorlatban, s ha már használjuk, azt igényesen kell tenni. Az eplerenon spironolaktonnal szemben nyújtott előnyei nem szűkíthetők a kedvezőbb mellékhatásprofilra: 100-1000-szer alacsonyabb affinitással kötődik a kortikoszteroid-, androgén-, ösztrogén- és progeszteronreceptorokhoz. Posztmenopauzában a progeszteronreceptor-antagonizmus jelentősége kisebb (8), a tesztoszteron antiapoptotikus hatása viszont kardioprotektív tényező, amelyet a spironolakton szintén gátol (25). Az eplerenon és a spironolakton farmakokinetikai tulajdonságait párhuzamosan tárgyaljuk, úgy a különbségek differenciálterápiás vonzatára könnyebb rámutatni.

Az eplerenon szelektívebben kötődik az MR-ekhez mint a spironolakton, de 10-20-szor kisebb affinitással (26), hatáserősségük viszont hasonló. Oka: az eplerenon gyengébb kötődése a szérumfehérjékhez (27). Az eplerenon kb. 50%-os a spironolakton kb. 88%-os a kanrenoát 99%-os fehérje kötésű (26).

- Az eplerenon és a spironolakton gyógyszer-interakciós profilja merőben más. Farmakodinamikai interakciókkal mindkét esetben számolni kell: pl. NSAID-ok, K^+ -retineáló diuretikumok, heparin stb. párhuzamos adása a hyperkalaemia veszélyét fokozza. A CYP-450 3A4 izoenzimje viszont csak az eplerenon metabolizmusát katalizálja. Tehát a fenti enzim inhibitoraival (ketakonazol, grépfrút stb.) történő együttadáskor csak az eplerenon dózisát kell csökkenteni.
- A spironolakton hepatikus metabolizációval aktívulódik, az eplerenonnak nincs aktív metabolitja, de SC-70303 jelzésű (inaktív) metabolitjával reverzibilisen alakulnak egymásba. A spironolakton 80-90%-ban felszívódik. Metabolitjai közül kiemelendő a 7α -metilspironolakton, a K^+ -retineáló hatásnak mintegy 80%-áért felelős (26). A második fő metabolitja a kanrenoát, amely K^+ -kanrenoát

formájában gyógyszerként forgalomban van iv. injekció formájában és tablettaként is, amely utóbbi gyorsan és kompletten felszívódik, s a portális keringésen átalakulás nélkül halad át. Korábban általánosan elfogadottan, a kanrenoáttá alakulást tekintették domináns aktivációs útnak (több szerző megtartotta ezt az álláspontot) (28). Függetlenül attól, hogy a spironolakton mely hányada milyen metabolikus úton aktiválódik, a K⁺-kanrenoát „ütőképes”, akut hatású farmakon. A kanrenon szintén hosszú felezési idejű. Európában per os hozzáférhető, kevesebb antiandrogén mellékhatással terhelt, mint a spironolakton (6). A K⁺-kanrenoát egy része in vivo gyorsan kanrenonná alakul, a kettő ekvilibriumban van. Egyes források a K⁺-kanrenoát gyors kanrenonná történő (bidirekcionális) konverziójával magyarázzák a hatás rapid kifejlődését, az utóbbinak tulajdonítva a tényleges hatást (8). Bár a spironolakton 1,3-1,4 óra felezési idővel már eliminálódik a szérumból, a hepatikus átalakulás lassú folyamat, teljes hatásának kifejlődéséhez az első dózis után gyakran több mint 48 óra kell! Spironolaktonnal tervezett kezelés esetén a hatás gyorsabb beálltához K⁺-kanrenoát iv. bólus adható. Eplerenonnal történő átfedés racionális (bár formabontó) megközelítés.

- Az eplerenon már 1,2 óra múlva eléri az átlagos plazmakoncentrációt és kb. 3 óra a szérumból felezési ideje (29), más források szerint 4-6 óra (28).
- A spironolakton aktív metabolitjainak felezési ideje hosszú, nagyobb hányada renálisan ürül, de jelentős a hepatikus eliminációja is: egészségeseken >12 óra, szívelégtelenségben kb. 24 óra, májcirrózisban mintegy 58 óra. Renális hatásai a terápia felfüggesztése után napokig perzisztálnak 48-72 óra kell a teljes lecsengésükhöz.
- A spironolaktonkezelés nagy tehetetlenségű, az eplerenonterápia jobban kézben tartható. Fontos továbbá, hogy a spironolakton hatása GFR-independens, azaz beszűkült vesefunkciónál sem csökken a hyperkalaemizáló hatása (szemben pl. a furosemiddel, amelynek effektusa kifejezetten GFR-függő). Az eplerenon rövidebb hatástartama védelemnek is tekinthető a K⁺-retineáló hatással szemben. Az MRA-hatás lezajlása után a disztális tubuláris áramlás fokozása pl. volumenbevitellel elősegíti a K⁺-eliminációt (nem csak a GFR fokozása útján). A MR-ek reaktivációja során az amiloridszenzitív Na⁺-csatornához kötött Na⁺/K⁺-ioncserében a K⁺-exkréció részben a „flow sensitive” K⁺-csatornán történik. (Az aldosteron tubuláris támadáspontján a Na⁺-reabszorpciójáért döntően felelős csatornák amiloridszenzitívek.)

MRA-k és diuretikus hatás

Az MRA-k diuretikus hatása függ a „farmakológiai mielőttől”. Kacsduretikum és/vagy tiazid hatására a disz-

tális tubulusokat, gyűjtőcsatornákat (az MRA-k támadáspontját) nagyobb Na⁺-terhelés éri. A magasabb Na⁺-koncentráció nagyobb K⁺/Na⁺-ioncserére, azaz nagyobb K⁺-exkrécióra és nagyobb Na⁺-reabszorpcióra nyit teret. Annak gátlása nagyobb szaluretikus potenciált is jelent! Ugyanezen töről fakad a magas szérumaldoszteron-szint mediálta kacsduretikum-rezisztencia. Krónikus kacsduretikum-hatás nyomán az aldosteronszint emelkedik, a disztális tubuláris epithelsejtek hipertrófiája jön létre, a Na⁺/Cl⁻ kotranszporter upregulációjával. 200 mg eplerenon, 400 mg spironolakton reverzibilissé teheti a folyamatot (29). (Az EPHESUS-study betegeinek 59%-a kapott szaluretikumot.)

K⁺-retineáló hatás tekintetében a glomeruláris-, illetve a tubuláris támadásponton az MRA-k szinergista hatást fejtenek ki, a natriurézisre gyakorolt hatásuk viszont elmentéses. Az MRA-k az intraglomeruláris nyomást csökkenthetik: vas afferens konstriktió és vas efferens dilatáció útján GFR-t csökkentő, szérum kreatinin-szintet emelő, Na⁺- víz- és K⁺-retineáló hatásuk lehet. A GFR-csökkentés folytán kevesebb Na⁺ jut a disztális tubulusba, csökkentve a Na⁺/K⁺-ioncsere útján eliminálható K⁺ mennyiségét. Az MRA-k tubuláris hatása viszont natriurézis és (passzív) aquarézis, de szintén K⁺-retenciával. A spironolakton elhagyásakor a K⁺-retenciós akár több nappal később szűnik meg, mint a natriuretikus hatása (26)!

Gyakori kérdés, hogy MRA-val kombinált kacsduretikum és/vagy tiazidkezelés mellett milyen mértékben csökkentjük a K⁺-pótlást. A K⁺-deplációval szemben protektív hatással eplerenon esetén látenciaidő nélkül, spironolaktonnal viszont annak csúcshatásával hozzávetőleg 48 óra elteltével számolhatunk. Hypokalaemia létrejötte azonban gátolja az aldosterontermelést, és aldosteron hiányában a kompetitív MRA-hatás kétséges. Az egyes MRA-k tehát nem azonos terápiás értéket képviselnek a hypokalaemia megelőzésében. Hogy a hypokalaemia milyen hatékonyan szupprimálja az aldosteronszekréciót, azt jól példázza, hogy diarrhoea esetén – hypovolaemia és hypokalaemia együttes fennállásakor – az aktivált RAS ellenére szupprimált az aldosterontermelés, a hypokalaemia felülírja a hypovolaemia hatását (30). A hyperkalaemia viszont az aldosterontermelés stimulátora. Az MRA-kkal vezetett nagy vizsgálatokban az MRA-k dóziséval összefüggésben, a szérumból K⁺-szint-emelkedés nyomán RAAS-aktivációt figyeltek meg, amelyet plazma renin-, illetve aldosteronszint növekedése objektívt. *Himathongkam* és *Young* igazolta 3,5 mmol/l felett a plazma K⁺-szint csaknem lineáris összefüggését a szérumaldoszteron-szinttel (31).

Az „aldosteron paradox” jelenséget *Shibata* és *mun-katársai* publikálták (32): volumendepláció esetén az aldosteron a Na⁺-retenciót K⁺-exkréció fokozódása nélkül, hyperkalaemiában pedig a K⁺-eliminációt Na⁺-reabszorpció változtatása nélkül valósítja meg. A tubuláris aldosteronhatások közül itt csak megemlí-

tünk néhányat. A Na⁺/K⁺-ioncserére (a Na⁺/K⁺-ATP-áz expressziójára, illetve aktivitására) kifejtett hatása a disztális tubulusokban, a gyűjtőcsatornában (kisebb mértékben a colonban-, a nyál- és verejtékmirigyekben) epitheliális hatás. A Na⁺/H⁺-ioncserére non-genom hatást fejt ki. Az MRA-val mindkét folyamat gátolható. Az aldosteron a disztális kanyarulat csatornában a Na⁺/Cl⁻ kotranszportert is upregulálja, és elősegíti a külső medulláris, passzív K⁺-exkrécióért felelős csatornákat expresszióját is. Az említett folyamatok variabilitása különböző homeosztatisz regulációt képes produkálni, az aktuális igény szerint. Az MRA-k viszont K⁺-retináló hatásukat hyperkalaemia esetén is kifejtik, a GFR-t csökkentik, de jó indikációval nagyon jó a kompromisszum.

Zárógondolat

Szívelégtelenségben a szérumaldosteron-szint a fiziológias értéknek 60-szorosát is elérheti: RAAS-upreguláció, az aldosterontermelés angiotenzin independens stimulusai, és a csökkent hepatikus aldosteron-clearance folytán. (Fiziológiásan az aldosteron-clearance májban egy passzázs során komplett, de szívelégtelenségben nem.) ACEI/ARB-vel mintegy 30-40%-os tartós aldosteronszint-csökkenést lehet csak elérni. Az MRA-k a feedback blokkolása révén szívelégtelenségben 3 hónap elteltével maguk is emelik a szérumaldosteron-szintet (RALES). Az aldosteron-szintetáz-inhibitorok hozhatnak előrelépést, a potenciális előnyre a jövő adhat választ. E közleménynek nem volt célja a már letisztult evidenciák, ajánlások ismertetése, aktuálisan viszont a fontos, és reális elvárás, hogy minden beteg, akinél terápiás effektus várható az eplerenontól, részesüljön e kezelésben.

Nyilatkozat

A közzétett dolgozat megjelenését a Krka Magyarország Kft. támogatta.

Irodalom

1. Beygui F, Collet JP, Benoliel JJ, et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 2604–2610. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.033>
2. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2559–2565. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F>
3. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1099–1105. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp136>

4. Abuannadi M, O'Keefe JH. Review Article: Eplerenone: An Underused Medication? *J Card Pharm Ther* 2010; 15: 318–25. <https://doi.org/10.1177/1074248410371946>
5. Caballero R, Moreno I, Gonzalez T, et al. Spironolactone and its main metabolite, canrenoic acid, block human ether-a-go-go-related gene channels. *Circulation* 2003; 107: 889–895. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048189.58449.F7>
6. Vizzardi E, Valentina Regazzoni V, Caretta G, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist in heart failure: Past, present and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vessel* 2014; 3: 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijchv.2014.03.005>
7. Rudolph AE, Rocha R, McMachon EG. Aldosterone target organ protection by eplerenone. *MCE* 2004; 217: 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.047>
8. Pitt B, Williams G, Remme W et al, The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction 9. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79–87. <https://doi.org/10.1023/A:1011119003788>
9. Fraccarollo D, Galuppo P, Schraut S et al. Immediate mineralocorticoid receptor blockade improves myocardial infarct healing by modulation of the inflammatory response. *Hypertension* 2008; 51: 905–914. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100941>
10. Chowdhary S, Townend JN. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 5–17.
11. Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function. *Cardiovascular Research* 1999; 43: 639–649. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00085-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00085-1)
12. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990; 347: 768–770. <https://doi.org/10.1038/347768a0>
13. Liu QS, Jia YS, Ju G. Nitric oxide inhibits neuronal activity in the supraoptic nucleus of the rat hypothalamic slices. *Brain Res Bull* 1997; 43: 121–125.
14. Ruggiero DA, Mtui EP, Otake K, et al. Central and primary visceral afferents to nucleus tractus solitarius may generate nitric oxide as a membrane permeant neuronal messenger *J Comp Neurol* 1996; 364: 51–67. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960101\)364:1<51::AID-CNE5>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960101)364:1<51::AID-CNE5>3.0.CO;2-R)
15. Struthers AD. Why does spironolactone improve mortality over and above and ACE inhibitor in chronic heart failure? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 479–482. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00954.x>
16. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1917–1927. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.033>
17. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Relationship between transcardiac extraction of aldosterone and left ventricular remodeling in patients with first acute myocardial infarction: extracting aldosterone through the heart promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1375–1382. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01539-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01539-X)
18. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM, et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2489–2496. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn383>
19. Riccioni G. Ivabradine: an intelligent drug for the treatment of ischemic heart disease *Molecules* 2012 Nov 16; 17(11): 13592–604. Lattuca B, Roubille F Ivabradine: A promising drug in cardiogenic shock to prevent the undesirable sinus tachycardia induced by dobutamine? *Int J Card* 2015; 178: 308–310. <https://doi.org/10.3390/molecules171113592>
20. Amosova E, Andrejev E, Zaderes I, et al. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker versus uptitration of beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25: 531–537. <https://doi.org/10.1007/s10557-011-6327-3>

21. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986; 74: 693–702. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.4.693>
22. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–685.
23. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, et al. Effects of Early Administration of Enalapril on Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction – Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678–684.
24. Sica DA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mineralocorticoid Blocking Agents and their Effects on Potassium Homeostasis. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 23–29. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2345-1>
25. Pascual-Figal DA, Sanchez-Mas J, Januzzi JL. Eplerenone in mild heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 1370. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1101287#SA1>
26. Zannad F, Stough W G, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2782–2795. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs257>
27. Nappi J M, Sieg A. Aldosterone and aldosterone receptor antagonists in patients with chronic heart failure. *Vasc Health Risk Man* 2011; 7: 353–363. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S13779>
28. Cook CS, Berry LM, Bible RH, et al. Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴C] eplerenone after oral administration to humans. *Drug Metab Disp* 2003; 31(11): 1448–1455. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.11.1448>
29. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharm* 2008; 9: 509–15. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.4.509>
30. Keiko Kai, Naoto Tominaga, *Daisuke Uchida, et al. Aldosterone Response in Severe Hypokalemia and Volume Depletion: Case Rep. *Nephrol* 2016; 2016: 2036503. <https://doi.org/10.1155/2016/2036503>
31. Himathongkam T, Dluhy RG, Williams GH. Potassium-aldosterone renin interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 153–159.
32. Shibata S, Rinehart J, Zhang J, et al. Mineralocorticoid receptor phosphorylation regulates ligand binding and renal response to volume depletion and hyperkalemia. *Cell Metabolism* 2013; 18(5): 660–671. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.10.005>