

Minerālkortikoīdu receptoru antagonisti sirds mazspējas ārstēšanā

Ginta Kamzola,

kardioloģe, P. Stradiņa KUS, Latvijas Kardioloģijas centrs

Īsumā

Hroniskas sirds mazspējas gadījumā samazināta sirds funkcija un pasliktināta audu asinsapgāde veicina simpātiskās nervu sistēmas un renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivāciju. Pacientiem ar sirds mazspēju palielināts angiotensīna II daudzums veicina perifēru vazokonstrikciju, kas savukārt nosaka progresējošu sirds disfunkciju.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) aktivācija, īpaši hiperaldosteronisms, pasliktina sirds mazspējas norisi un prognozi, veicinot ne vien nātrija un šķidruma aizturi un vazokonstrikciju, bet arī sirds strukturālas izmaiņas. Aldosterons inducē kolagēna sintēzi, akumulāciju, perivaskulāras un intersticiālas fibrozes attīstību, kreisā kambara hipertrofiju un remodelāciju. Efektīvas sirds mazspējas terapijas pamatā bez pamatslimības ārstēšanas tikpat būtiski ir mazināt arī šo kompensējošo mehānismu aktivāciju, tāpēc simptomātiskiem sirds mazspējas pacientiem, kas jau saņem bēta blokatorus un angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitorus (AKEI) maksimālās tolerējamās devās, atbilstoši 2016. gada Eiropas Kardiologu biedrības Sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijām funkcionālā stāvokļa uzlabošanai un kardiovaskulārā notikumu un mirstības mazināšanai pievienojami arī minerālkortikoīdu receptoru antagonisti (MRA) – spironolaktons vai eplerenons (I rekomendāciju klase, A pierādījumu līmenis) (skat. 1. attēlu). [1] Kā liecina līdzšinējie klīniskie pētījumi, MRA uzlabo prognozi un samazina sirds mazspējas ar samazinātu kreisā kambara izsviedes

frakciju (EF – *ejection fraction*) pacientu mirstību.

Spironolaktons un eplerenons ir minerālkortikoīdu receptorus bloķējoši medikamenti, kas spēj bloķēt gan aldosterona epitelīālos, gan neepitelīālos efektus. Spironolaktons, kura molekula tika radīta pagājušā gadsimta 50. gados, ir neselektīvs minerālkortikoīdu receptoru antagonists, kas bloķē gan progesterona receptorus, gan androgēnu, gan glikokortikosteroīdu receptorus. Neselektīvās darbības dēļ spironolaktona terapijai raksturīgas tādas blaknes kā libido samazināšanās, neregulārs menstruālais cikls, ginekomastija, mastodīnija un impotence. Savukārt eplerenons ir selektīvs minerālkortikoīdu receptoru antagonists, kas selektīvi bloķē tikai aldosterona receptorus. To nodrošina 17-a-tioacetilgrupas nomaiņa ar karbometoksigrupu (skat. 2. attēlu). [2, 3]

Eplerenonam ir īsāks pusizvadē periods, un tam, salīdzinot ar spironolaktonu, nav aktīvu metabolītu. Gan spironolaktons, gan eplerenons ir efektīvi medikamenti arteriālas hipertensijas ārstēšanā, tāpat tie abi samazina mirstību pacientiem ar sirds mazspēju un samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju. Nozīmīgākā MRA terapijas

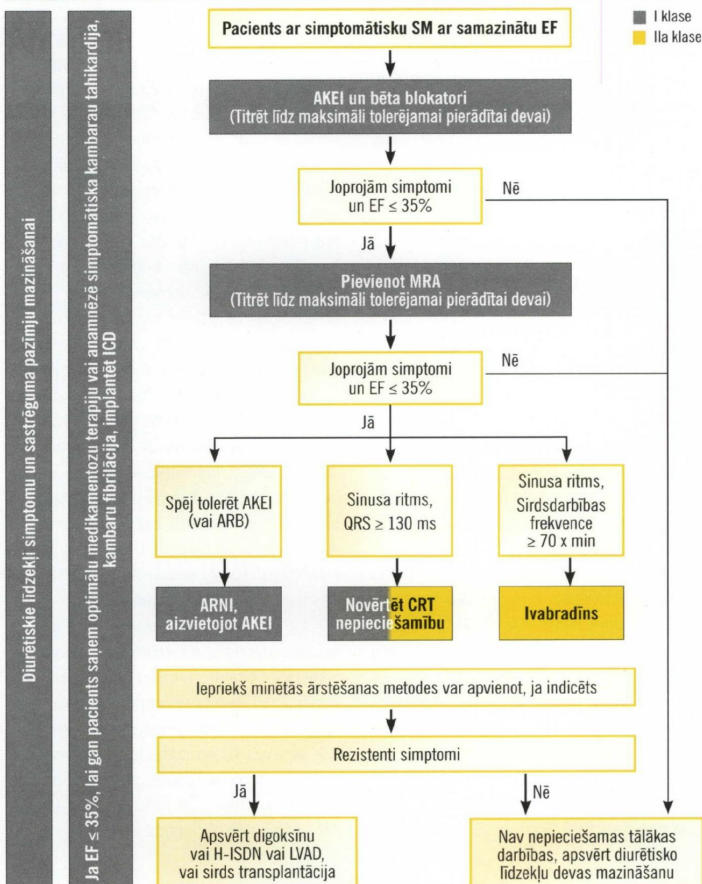
blakne ir hiperkaliēmija, kas parasti ir devas atkarīga, un to biežāk novēro spironolaktona terapijas laikā tā aktīvo metabolītu garā pusizvadē perioda dēļ. [2]

MRA pētījumi pacientiem ar sirds mazspēju un samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju

Klīniskie pētījumi ar minerālkortikoīdu receptoru antagonistiem sākās pagājušā gadsimta beigās. Pirmajā pētījumā RALES (*The Randomised Aldactone Evaluation Study*) spironolaktona 25 mg vai placebo terapijai tika randomizēti 1633 pacienti ar sirds mazspējas III un IV FK (NYHA) un kreisā kambara izsviedes frakciju (EF) $\leq 35\%$. Tā kā pētījums tika veikts vēl pirms bēta blokatoru ieviešanas sirds mazspējas standartterapijā, tikai 11% no pētījumā iekļautajiem pacientiem saņēma bēta blokatorus. AKEI saņēma ~95% abās grupās, digoksīnu – 72% placebo grupā un 75% spironolaktona grupā un pilnīgi visi pacienti saņēma diurētiskus līdzekļus. Spironolaktona pievienošana esošajai terapijai triju gadu laikā mirstības relatīvo risku samazināja par 30% un atkārtotu hospitalizāciju sirds mazspējas dēļ relatīvo risku – par 35% (skat. 3. attēlu). [4]

Savukārt EPHEsus (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) pētījumā, kurā tika iekļauti 6632 pacienti 3–14 dienas pēc akūta miokarda infarkta ar kreisā kambara EF $\leq 40\%$ un sirds mazspējas simptomi-

1. attēls | Sirds mazspējas ar samazinātu EF ārstēšanas algoritms [1]



AKEI – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori
ARNI – angiotensīna receptori un neprilazīna inhibitori
CRT (*Cardiac Resynchronisation Therapy*) – sirds resinhronizācijas terapija
EF – izviesdes frakcija
H-ISDN – hidralazīns un izosorbīda dinitrāts

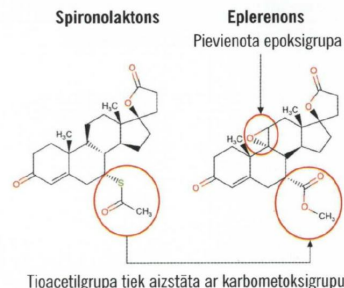
ICD (*Implantable Cardioverter – Defibrillator*) – implantējams kardioverters defibrilators
LVAD (*Left Ventricular Assist Devices*) – mākslīgais sirds kreisais kambaris
MRA – minerālkortikoidu receptoru antagonisti
SM – sirds mazspēja

miem vai cukura diabētu, bēta blokatorus saņēma jau 75% pacientu, AKEI – 87% pacientu. Un tomēr eplerenona pievienošana standarterapijai kopējo mirstību samazināja vēl par 15%, kardiovaskulāro mirstību par 17% un pēkšņas nāves risku par 21% [5, 6], kas apstiprina, ka MRA pievienošana standarterapijai (AKEI + bēta blokatori) dod papildu ieguvumu pacientiem ar sirds mazspēju un samazinātu kreisā kambara EF (skat. 4. attēlu). Abi pētījumi salīdzināti 1. tabulā.

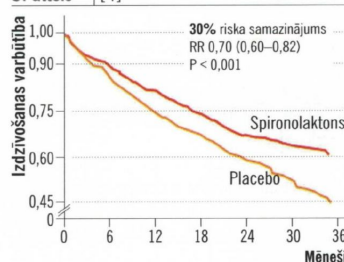
2011. gadā tika publicēti EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in heart failure*) pētījuma

ma rezultāti, kuri apstiprina kardiovaskulāras nāves vai atkārtotu hospitalizāciju relatīvā riska samazināšanos par 27%, standarterapijai pievienojot eplerenonu, arī hroniskas sirds mazspējas pacientiem ar viegliem sirds mazspējas simptomiem. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar sirds mazspējas simptomiem atbilstoši II funkcionālajai klasei (pēc NYHA klasifikācijas), kuriem kreisā kambara EF < 30% (vai EF 30–35%, ja QRS platums elektrokardiogrammā bija garāks par 130 ms), kuri terapijā saņēma AKEI/ARB un bēta blokatorus un kuri pēdējo 6 mēnešu laikā bija stacionēti sirds mazspējas dēļ. Kopējās mirstības relatīvais risks šajā pētījumā mazi-

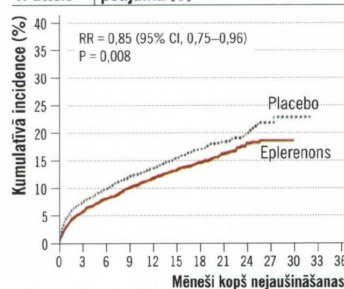
2. attēls | Spirinolaktona un eplerenona molekulārā uzbūve [2]



3. attēls | Kopējā mirstība RALES pētījumā [4]



4. attēls | Kopējā mirstība EPHEUS pētījumā [5]



nājs par 24%, kardiovaskulāras nāves relatīvais risks par 24%, atkārtotu hospitalizāciju relatīvais risks par 23% un hospitalizāciju risks sirds mazspējas dēļ par 42%. [6, 7] EMPHASIS-HF apakšgrupu analīze parādīja arī, ka eplerenona grupā bija arī statistiski ticami mazāk jaunu priekškambaru fibrilāciju/undulāciju paroksismu, savukārt jauna cukura diabēta attīstība tika konstatēta vienlīdz bieži. [8, 9]

Vairāku pētījumu metaanalīze ir pierādījusi arī MRA pozitīvu ietekmi uz kreisā kambara izviesdes frakcijas palielināšanos, neatkarīgi no pacientu sākotnējā funkcionālā stāvokļa. [10]

Parametrs	RALES	EPHEsus
Medikaments	Spironolaktons	Eplerenons
Pacientu skaits	1663	6632
Populācija	III–IV funk. klase (pēc NYHA klasifikācijas), kreisā kambara EF ≤ 35%	I–IV funk. klase (pēc NYHA klasifikācijas), 3–14 dienas pēc MI ar sirds mazspējas simptomiem un/vai MI, kreisā kambara EF ≤ 40%
Mērķa deva	50 mg/d	50 mg/d
Vidējā sasniegtā deva	26 mg/d	43,5 mg/d
Vidējais follow-up periods	24 mēn.	16 mēn.
KK izsviedes frakcija	25,6%	33%
Medikamentozā terapija:		
AKEI vai ARB	95%	86%
Bēta blokatori	11%	75%
Diurētiskie līdzekļi	100%	60%

MRA pētījumi pacientiem ar sirds mazspēju un saglabātu kreisā kambara izsviedes frakciju

Mīnerālkortikoidu receptoru antagonistu ietekme uz kardiovaskulāriem notikumiem un mirstību ir pētīti arī pacientiem ar sirds mazspēju un saglabātu kreisā kambara EF, jo īpaši ņemot vērā aldosterona lomu kreisā kambara hipertrofijas un fibrozes attīstībā. Viens no pirmajiem pētījumiem bija ALDO-DHF, kura mērķis bija novērtēt spironolaktona ietekmi uz kreisā kambara diastolisko funkciju un slodzes toleranci. 12 mēnešu terapija ar spironolaktonu vai placebo pārā-

dija statistiski ticamu E/E', kas netieši ataino kreisā kambara pildīšanās spiedienu, samazināšanos spironolaktona grupā, kamēr maksimālais skābekļa patēriņš abās pētījuma grupās būtiski neatšķīrās. [11]

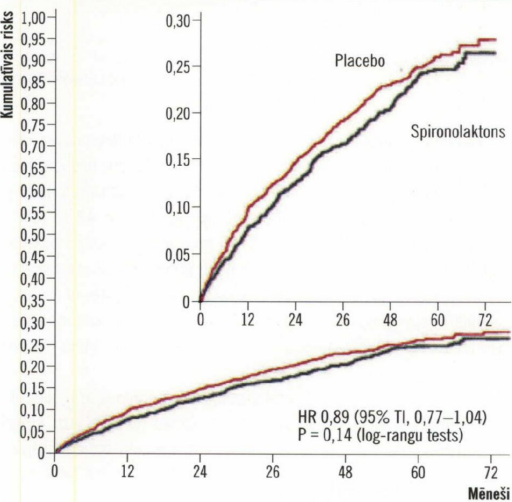
Līdzīgi dati par MRA ietekmi uz kreisā kambara diastolisko funkciju tika iegūti arī nelielā randomizētā pētījumā RAAM-PEF ar eplerenonu pacientiem ar sirds mazspēju un saglabātu EF. Pētījumā iekļauti tikai 44 pacienti. Šajā pētījumā netika novērotas statistiski ticamas atšķirības klīniskajos parametros (funkcionālā klase (NYHA), 6 minūšu iešanas tests), taču arī šajā pētījumā pēc 6 mēnešu terapijas eplerenona grupā novēroja statistiski ticamu E/E' samazināša-

nos, kā arī nozīmīgu fibrozes biomarkjeru samazināšanos. [12]

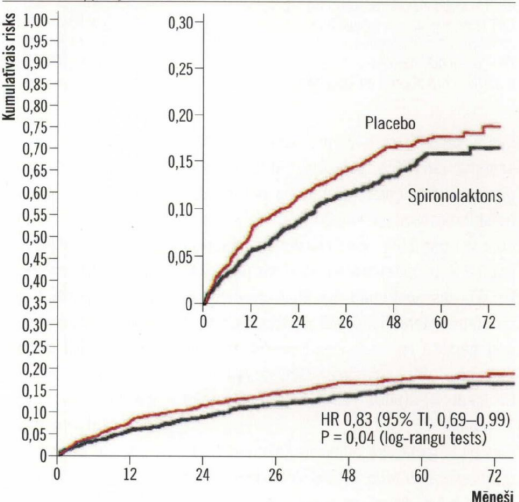
Lielākais pētījums pacientiem ar sirds mazspēju un saglabātu kreisā kambara EF ir TOPCAT, kurā tika iekļauti 3445 pacienti ar sirds mazspējas simptomiem un EF > 45%. 3 gadu laikā kardiovaskulāra nāve, sirds darbības apstāšanās vai atkārtota hospitalizācija (salikts galapunkts) placebo un spironolaktona grupā tika novērota vienlīdz bieži (20,4% vs. 18,6%; p = 0,14), taču hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ bija ievērojami retāk spironolaktona grupā (14,2% vs. 12,0%, p = 0,04). Spironolaktona grupā tika novērota kreatinīna līmeņa paaugstināšanās un, salīdzinot ar placebo, 2 reizes biežāk novēroja hiperkalēmiju (18,7% vs. 9,1% placebo grupā). [13]

Eplerenona ietekme uz turpmākiem kardiovaskulāriem notikumiem ir pētīta arī pacientiem ar akūtu koronārū sindromu ar ST segmenta elevācijām bez agrāk zināmas sirds mazspējas. REMINDER pētījumā iekļautajiem 1012 pacientiem ar akūtu ST elevāciju miokarda infarktu eplerenons 25–50 mg devā tika sākts jau agrīni. Pētījuma rezultāti parādīja, ka eplerenona grupā bija statistiski ticami zemāka kardiovaskulāra mirstība un atkārtotas hospitalizācijas, kā arī retāk tika novērota nepieciešamība palikt ilgāk slimnīcā sirds mazspējas, kambaru tahikardijas un fibrilācijas dēļ, samazinātas kreisā kambara izsviedes frakcijas vai paaugstinātu nātrijurētisko peptīdu dēļ. [14]

5. attēls | **TOPCAT primārais galapunkts** [13]



6. attēls | **Atkārtotas hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ TOPCAT pētījumā** [13]



2. tabula | Minerālkortikoidu receptoru antagonistu farmakoloģiskās atšķirības [15]

	Spironolaktons	Eplerenons
Minerālkortikoidu receptoru selektivitāte	Neselektīvs	Selektīvs
Uzsūkšanās	100% biopiejamība (ar pārtiku)	69%
Izplatīšanās organismā	90% saistās ar olbaltumvielām	50% saistās ar olbaltumvielām
Metabolisms	Aknas, aktīvi metabolīti (kanrenons)	Aknu citohroms P450 3A4 (neaktīvi metabolīti)
Izdalīšanās no organisma	Primāri caur nierēm Pusizvades laiks (1–2 h) Metabolītu pusizvades laiks – 10–35 h	Primāri caur nierēm Pusizvades laiks – 4–6 h
Medikamentu mijiedarbība	Mijiedarbības ar daudziem medikamentiem, kas paaugstina kālija līmeni: kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturošas pārtikas piedevas, NPL, pentamīdins, drospirenons, trimetoprimis, heparīns, kālija jodīds, tolvaptāns, ciklosporīns, takrolīms	CYP 3A4 substrāts Eplerenona līmenis plazmā var palielināties, lietojot spēcīgus CYP 3A4 inhibitorus (piemēram, ketokonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu) Medikamenti, kas palielina kālija līmeni (skat. ailē par spironolaktonu)

Spironolaktona un eplerenona farmakoloģisko īpašību atšķirības

Tā kā spironolaktons ir neselektīvs minerālkortikoidu receptoru antagonists, bet eplerenons – selektīvs, starp abiem medikamentiem pastāv farmakoloģiskas atšķirības, kuras pamato arī atšķirīgo šo medikamentu

individuālo panesību. Spironolaktons saistās arī ar progesterona, androgēnu un glikokortikoidu receptoriem. Biežākā spironolaktona devas atkarīgā blakusparādība ir krūšu dziedzeru palielināšanās un jutīgums/sāpīgums (10% vīriešu spironolaktona grupā, salīdzinot ar 1% placebo grupā RALES pētījumā [4]). (Skat. 7. attēlu.) Spironolaktona lietošana var veicināt arī impotences attīstību vīriešiem un krūšu dziedzeru pastiprinātu jutīgumu menstruālā cikla traucējumu sievietēm. Eplerenona grupā ginekomaistiju novēroja tikai 0,5% vīriešu EPHE-SUS pētījumā un 0,7% vīriešu EMPHASIS-HF pētījumā. [5, 7]

Praktiski ieteikumi MRA lietošanā

Minerālkortikoidu receptoru antagonisti var izraisīt hiperkaliēmiju un pasliktināt nieru funkciju, tādēļ īpaša uzmanība, nozīmējot šos medikamentus, būtu jāpievērš nieru funkcijas un kālija līmeņa monitorēšanai, īpaši gados vecākiem pacientiem ar sirds mazspēju. Nemot vērā spironolaktona akti-

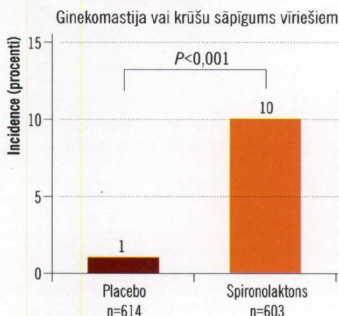
vo metabolītu relatīvi garo pusizvades periodu (līdz 35 h), hiperkaliēmijas gadījumā gaidāma arī lēnāka kālija līmeņa normalizēšanās. Tā kā eplerenons tiek metabolizēts ar citohroma P450 3A4 izoenzīmu, eplerenonu nav vēlams nozīmēt kopā ar tādiem CYP3A4 inhibitoriem kā ketokonazols, fluokonazols, eritromicīns vai verapamils. Ja nepieciešama ilgstoša CYP3A4 inhibitoru lietošana, tad labāk izvēlēties spironolaktonu, kas nav CYP3A4 substrāts.

Īpaša piesardzība, lietojot MRA, nepieciešama, ja pacientam kālija līmenis pārsniedz 5 mmol/L vai arī ir nozīmīgi izmainīta nieru funkcija (kreatinīns > 221 μmol/L vai GF_A < 30 ml/min.), vai arī ir asimptomātiska hipotensija (sistoliskais asinsspiediens < 90 mm Hg). Ja kālija līmenis pārsniedz 5,5 mmol/L vai kreatinīna līmenis pārsniedz 221 μmol/L, MRA deva jāsamazina uz pusi un jāturpina šo rādītāju kontrole dinamiskā. Ja kālija līmenis pārsniedz 6,0 mmol/L vai kreatinīna līmenis pārsniedz 310 μmol/L, vai GF_A < 20 ml/min, MRA nekavējoties jāpārtrauc. [1]

Kopsavilkums

Minerālkortikoidu receptoru antagonisti ir rekomendējami visiem simptomātiskiem sirds mazspējas pacientiem ar II–IV funkcijas klasi (pēc NYHA klasifikācijas) un EF ≤ 35%, neatkarīgi no ārstēšanas ar ACEI (vai ARB, ja ir ACEI nepanesamība) un bēta blokatoriem, lai mazinātu hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ un priekšlaicīgas nāves risku (I rekomendāciju klase, A pierādījumu līmenis). Eplerenons ir selektīvs MRA, tāpēc tam novēro mazāk blakņu, un tā pievienošana sirds mazspējas terapijā var ievērojami uzlabot pacientu līdzestību. Savukārt minerālkortikoidu receptoru antagonistu loma sirds mazspējas ar saglabātu EF ārstēšanā un to ietekme uz kreisā kambara diastolisko funkciju joprojām tiek precizēta klīniskos pētījumos.

7. attēls | Endokrīnās blakusparādības RALES pētījumā vīriešiem [4]



Literatūra

1. Ponikwsky P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016; 37: 2129–2200.
2. Sica DA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mineralocorticoid Blocking Agents and their Effects on Potassium Homeostasis. Heart Failure Reviews. 10, 23–29, 2005.
3. Struthers A, Krum H, Williams GH. A Comparison of the Aldosterone-blocking Agents Eplerenone and Spironolactone. 2008; Clin Cardiol, 31, 4:153–158.
4. Pitt B, Zannad F et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. The N Engl J Med, 1999, 341: 709–717.
5. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The N Engl J Med, 2003, 348: 1309–1321.
6. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre, Jaissier F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. Molecular and Cellular Endocrinology, 2012; 266:272.
7. Zannad F, Mc Murray JJV, Krum H et al. Eplerenone in Patients with systolic Heart Failure and Mild symptoms. The N Engl J Med, 2011, 364(1): 11–21.
8. Swedberg K et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure. J Am Coll Cardiol, 2012; 59:1598–603.
9. Preiss D et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Eur J Heart Fail, 2012; 14(8):909–15.
10. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonist improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. Heart, 2012.
11. Edelman F et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA. 2013;309(8):781–791.
12. Deswal A et al. Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trial (RAA-M-PHF). J Cardiac Fail 2011;17:634–642.
13. Pitt B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. The N Engl J Med, 2014, 370:15.
14. Montalescot et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2014; 35, 2295–2302.
15. Zannad F et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. Eur Heart J, 2012; 33:2782–2795.