

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů v léčbě hypertenze

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, LF UK Plzeň

II. interní klinika, FN Plzeň

Brno kongres ČKS 2023

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

Q. Gao et al.

BBA - Molecular Basis of Disease 1867 (2021) 166037

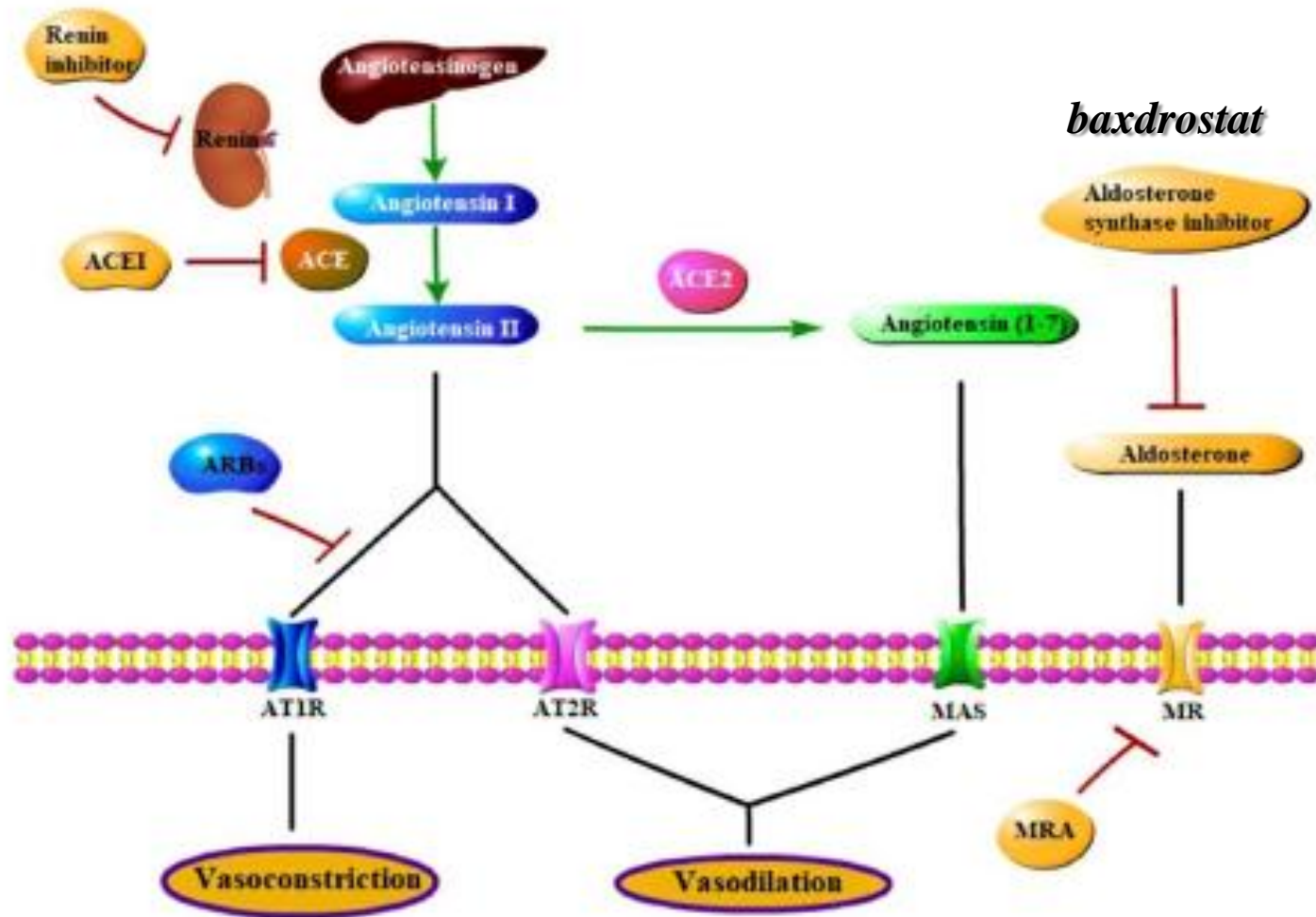


Fig. 1. Classical targets in renin-angiotensin-aldosterone system.

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

Q. Gao et al.

BBA - Molecular Basis of Disease 1867 (2021) 166037

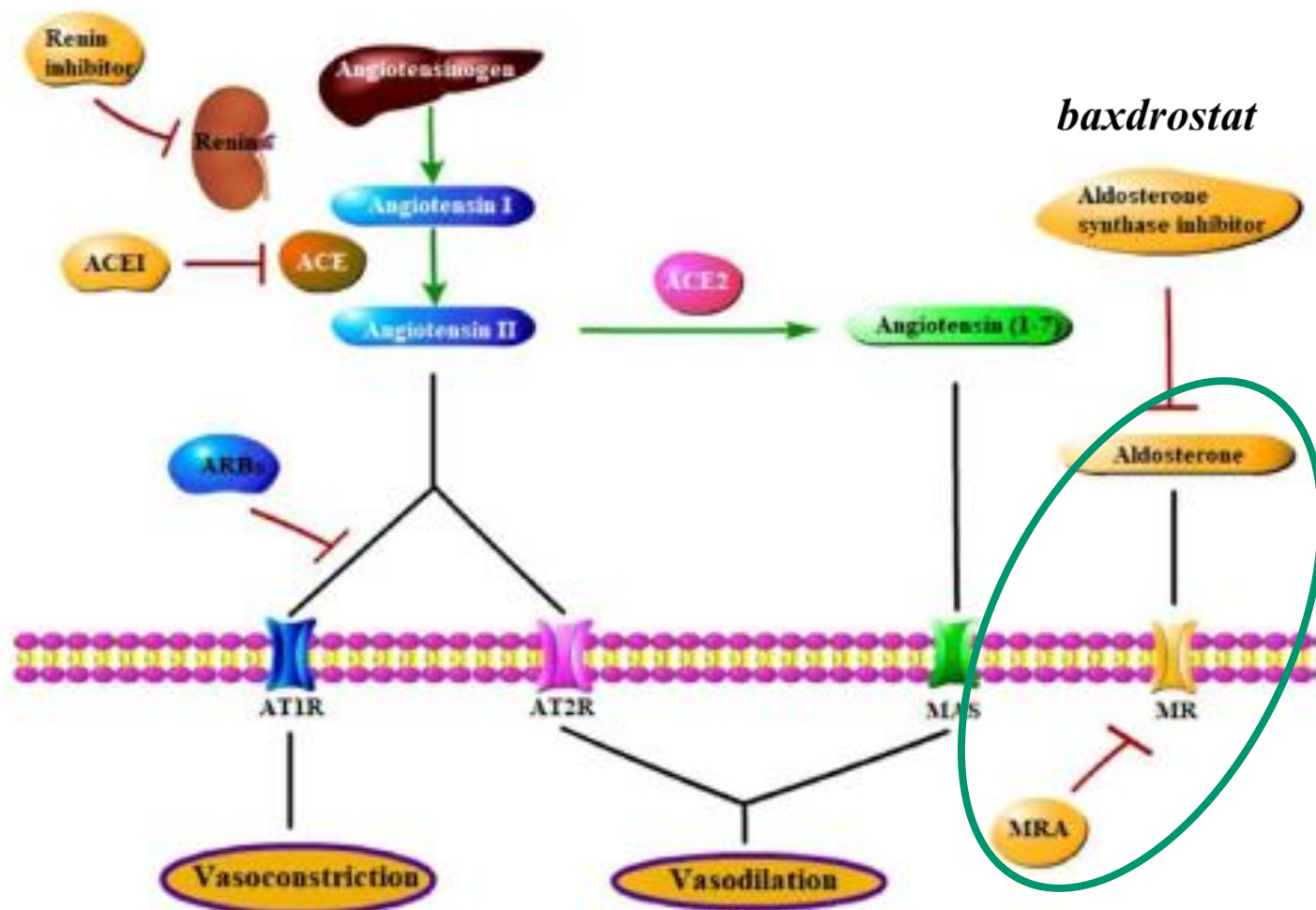


Fig. 1. Classical targets in renin-angiotensin-aldosterone system.

Mineralokortikoidy

Mineralokortikoidy* jsou hormony, které ovlivňují metabolismus minerálů a vody v těle.

Na, K v plazmě a objem extracelulární tekutiny.

Nejdůležitější z těchto hormonů je **aldosteron** → **regulace TK**

**Steroidní hormony produkované kůrou nadledvinek, RAS*

Mineralokortikoidní receptory



Aldosteron

Pokles TK → snížení průtoku krve ledvinou aktivace RAS

Renin – angiotensin I - angiotensin II →

→aldosteron: zpětnou resorpci Na a vody z primární moči

→a naopak vylučování K^+ a H^+ iontů → ↑TK

Kromě toho působí i v jiných orgánech např. ve střevě, srdci, cévách.

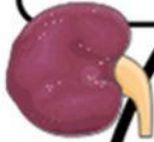
ALDOSTERONE

Inflammation

↑ Oxidative Stress



Renal Na⁺/K⁺ regulation
(↑ Na⁺ reabsorption & K⁺ excretion in the distal convoluted tubule)



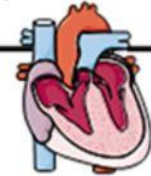
Vascular Endothelial Dysfunction
(Chronic effect causes shrinking and increased mechanical stiffness of endothelial cells and decrease in NO production)



↑ **Gluconeogenesis**
(in part via stimulation of gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes)



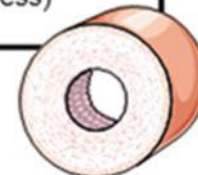
Cardiac & Vascular Fibrosis
(expression of procollagen genes and MR-induced fibroblast-dependent interstitial and perivascular collagen deposition)



Obesity & Type 2 Diabetes
(intracrine production of aldosterone via cell expression of aldosterone synthase)



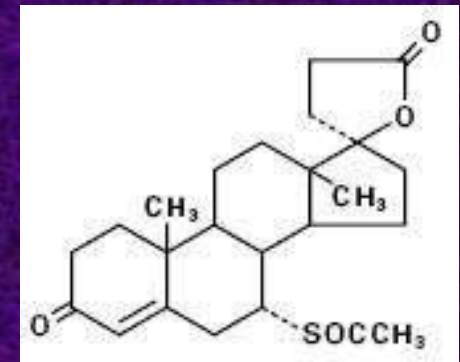
Hypertension
(arteriolar vasoconstriction & ↑ vascular stiffness)



Dyslipidemia
(↑ Triglycerides
↓ HDL-cholesterol)



Spironolakton



Nespecifický antagonist
mineralokortikoidních receptorů (MRA)
a agonista progesteronových receptorů,
antagonisty androgenních receptorů
(→ vedl. účinky)

Váže se v cílových tkáních, čímž zabraňuje
vazbě aldosteronu – v tubulech ledvin: brání
reabsorpci Na a vody → vylučuje Na a vodu a
zadržuje K → **snižuje TK**

Spironolakton – vedlejší účinky

↑K, ↑kreatininu, hypotenze

(riziko arytmii, zmatenost, křeče dolních končetin, nauzeu ,zvracení průjem)

Nutné častější monitorování mineralogramu a renálních funkcí!

U 25 % léčených (v závislosti na dávce):

u mužů: dyskomfort na hrudníku, gynekomastie, poruchy potence

u žen: mastodynie, virilizace, poruchy menstruačního cyklu

Spironolakton

Spironolakton – **antihypertenzívum** ve 20 st. 60 – 80. léta
u hypertoniků s primárním hyperaldosteronismem

Ve 20. i 21. st. – u chronických edémů:

(**sekundární hyperaldosteronismus**)

u srdečního selhání s městnáním, CI, ascites

Čtvrtý lék v léčbě rezistentní/těžké hypertenze

Rezistentní hypertenze - léčba

- Vyloučení non-adherence, nesprávné měření TK
- Vyloučení sekundární AH
- Rezistentní hypertenze/těžká HT- **spironolakton jako 4.lék** do kombinace

Widimský J a spol. ČSH 2017

PATHWAY 2*

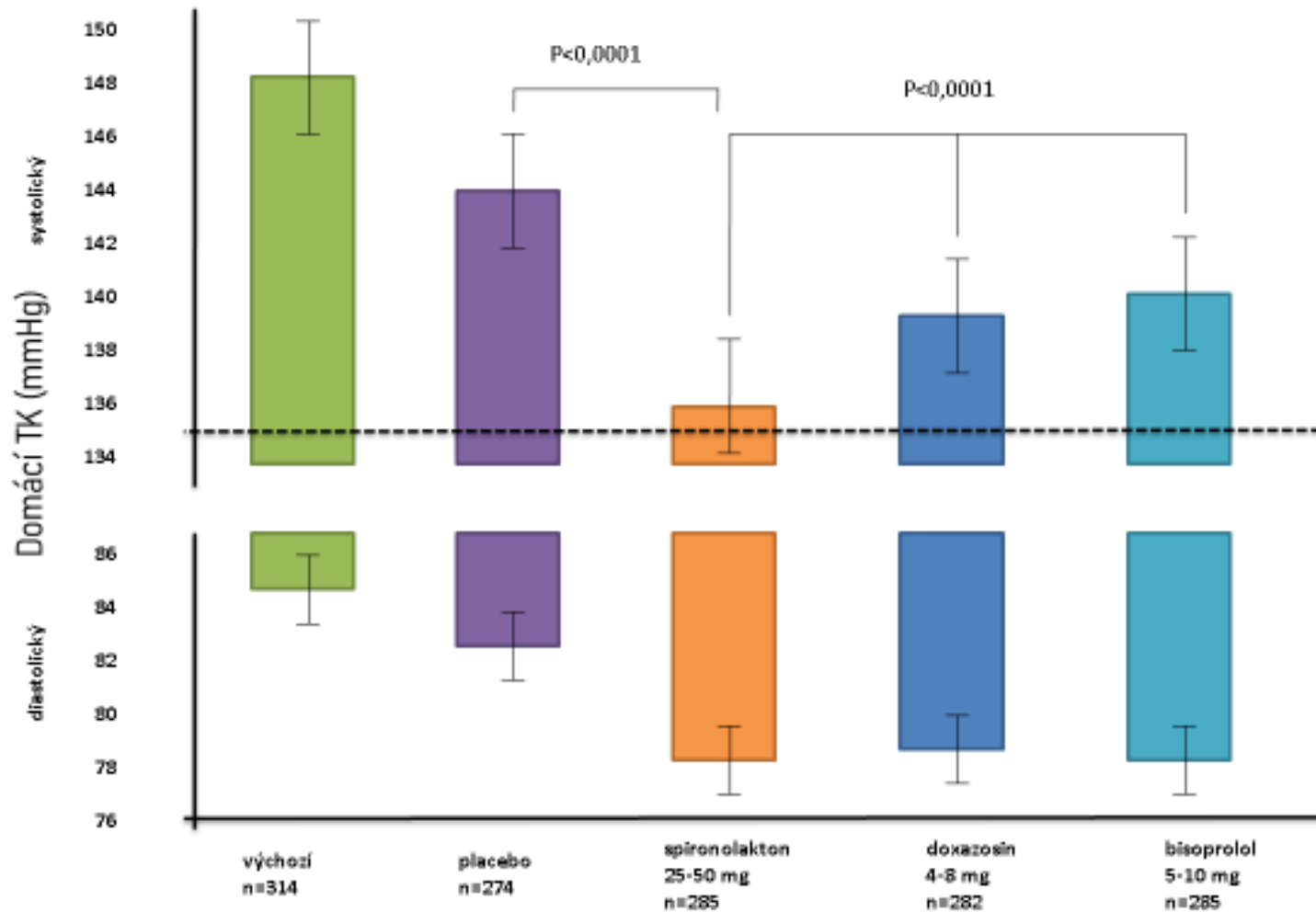
Rezistentní hypertenze domácí měření STK > 130 mmHg
Trojkombinace antihypertenzív

+ spironolakton (25-50 mg) X bisoprolol (5-10 mg)
X doxazosin (4,8 mg) X placebem kontrolováno

prediktorem účinnosti spironolaktonu
poměr aldosteron/renin a plazmatickou hladinu reninu.

*Williams B et al. Lancet 2015;386:2059-68

Srovnání antihypertenzív s placebem



*Williams B et al. Lancet 2015;386:2059-68

Václavík J et al. ASPIRANT study. Cor Vasa 2011;53:343-347
Medicine 2014;93:27

Chapman N et al. ASCOT-BPLA. Hypertension 2007;49:839-845

Rosa J et al. PRAGUE 15 (renální denervace X spironolakton)
Hypertension 2017;35:1093-1099

Spironolakton – indikace, dávkování

- 1. Rezistentní hypertenze:** spironolakton 12,5 – 25 (50) mg /den - do kombinace jako 4. lék
- Konzervativní léčba **primárního hyperaldosteronismu**
50 -100 (400) mg /den (před adenektomií)
- 3. Sekundární hyperaldosteronismus**
chron. městnavé srdeční selhání: 25 - 50 mg /den
cirhóza jater, ascites, malignity: 100 – 400 mg /den

Eplerenon

- Eplerenon 50 – 200 mg/den – snižuje TK
~ACEI nebo dihydropyridiny
- Spironolakton 50 mg \approx 100 mg eplerenonu

Spironolakton a eplerenon se více koncentrují
v ledvinách → vyšší riziko \uparrow K

Indikace eplerenonu

- U srdečního selhání + ↓EF po IM (*EPHESUS*)
HFrEF NYHA II-IV (*EPHASIS*)
eplerenon 25 – 50 mg/den (I/A)
HFmEF – konsensus odborníků (IIb/C)
HFpEF (Capuano A et al. Int J Cardiol 2015;200:15-19)
- U hypertenze: při netoleranci spironolaktonu

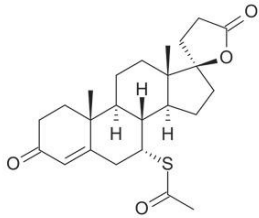
Eplerenon – studie EMPHASIS-HF

n = 2737, NYHA II, EF ≤ 30 %, K ≤ 5

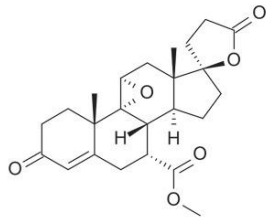
%	Eplerenon (cíl 50 mg)	Placebo	HR	P
Primární výsledek	18,3	25,9	0,63	< 0,001
Celková mortalita	12,5	15,5	0,76	0,008
KV mortalita	10,8	13,5	0,76	0,01
Hospitalizace pro srdeční selhání	12,0	18,4	0,58	< 0,0001

Steroidní a nesteroidní MRA_n

Steroidal MRAs (aldosterone antagonists)

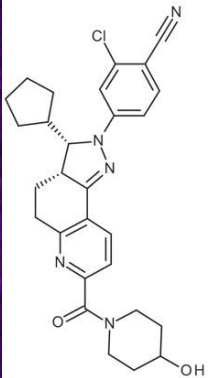


Spironolactone

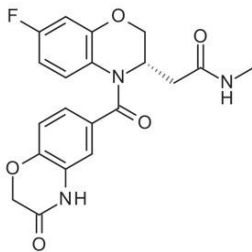


Eplerenone

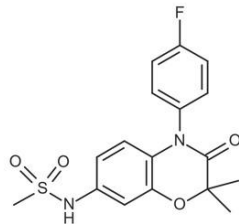
Non-steroidal MRAs



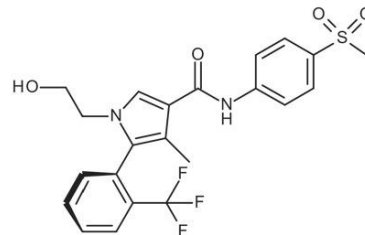
KBP-5074
(Phase II)



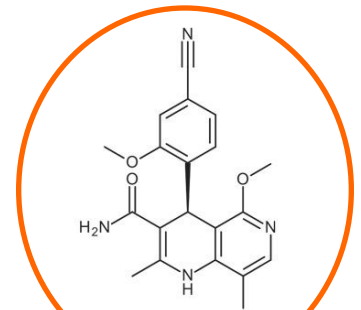
AZD9977
(Phase II)



Apararenone
MT-3995
(Phase II)



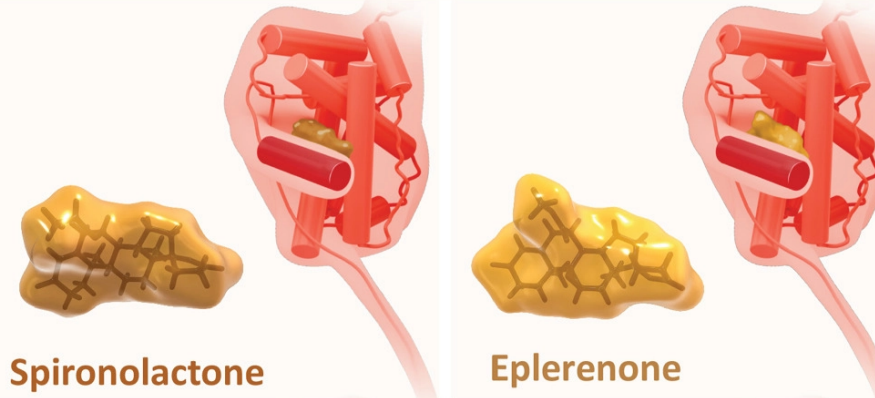
Esaxerenone
CS-3150
(launched in Japan)



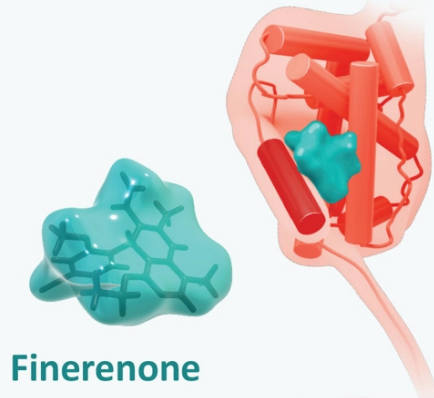
Finerenone
BAY 94-8862
(launched in the United States)

Rozdíly mezi MRA

Steroidal MRAs



Finerenone



	Spironolactone	Eplerenone	Finerenone
Structural properties	Flat (steroidal)	Flat (steroidal)	Bulky (non-steroidal)
Potency to MR	+++	+	+++
Selectivity to MR	+	++	+++
CNS penetration	+	+	-
Sexual side effects	++	(+)	-
Half-life	>20 h**	4-6 h**	2-3 h*
Active metabolites	++	-	-
Effect on BP	+++	++	+

Finerenon – kardio-renální účinky

U DM s CKD – ↑aktivace MR – na úrovni ledvin, cév a srdce;
aldosteron zvyšuje TK, působí pro-zánětlivě a pro-fibroticky

Distribuce finerenonu je homogennější mezi ledvinami a srdcem;

Krevní tlak snižuje méně než spironolakton a eplerenon.

Finerenon – kardio-renální účinky

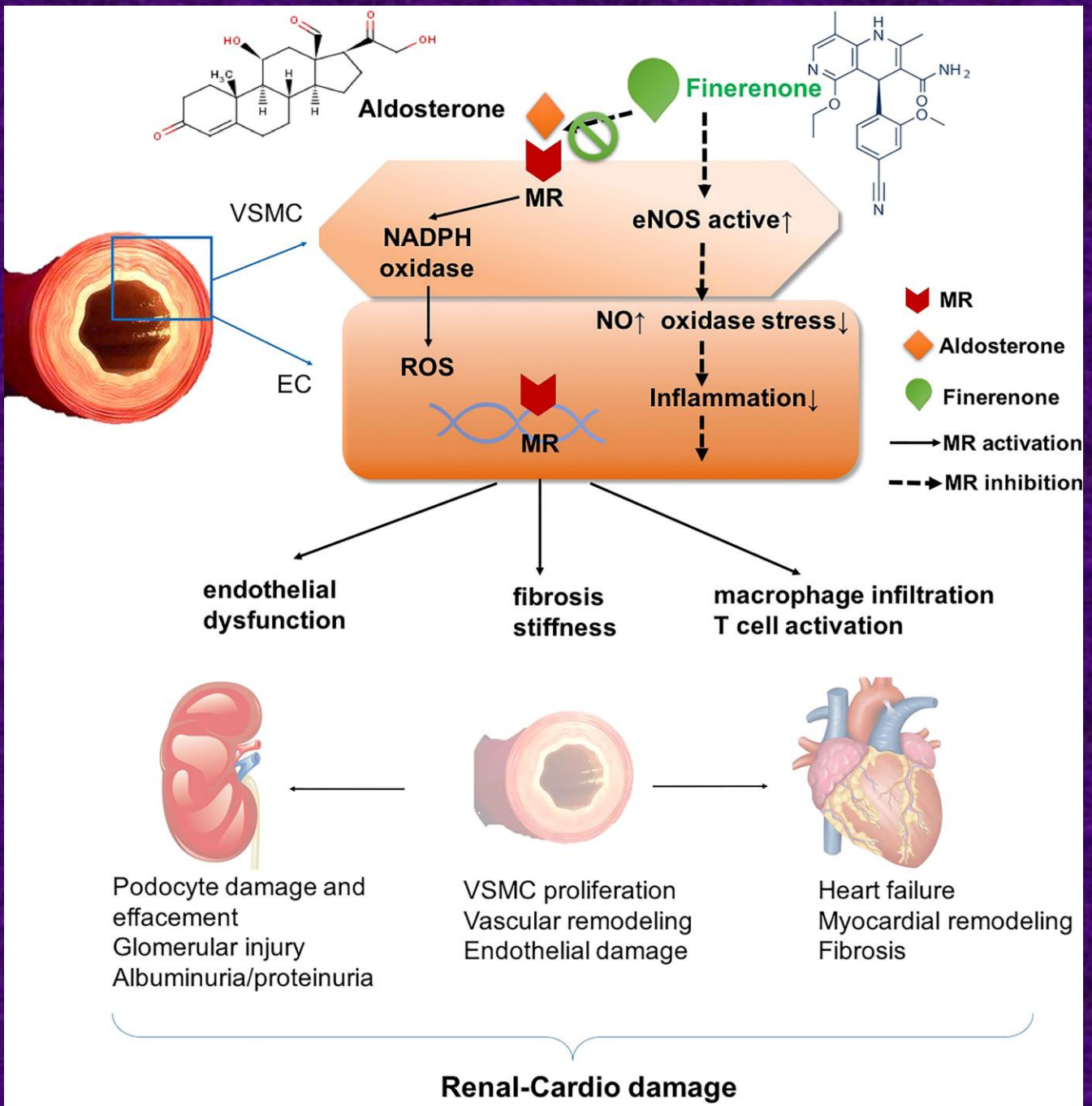
FEDELIO - DKD trial

FIGARO - DKD trial

FIDELITY

Finerenon 10 - 20 mg/den

Zpomaluje progresi ledvinového selhání a redukuje riziko pro KV příhody.



Stratifikace KV rizika u pacientů s DM a CKD

AUR, GF, glykemie a LDL-chol – výchozí RF

Finerenon potentní, selektivní nesteroidní MRA

Patří mezi klíčové léky: ACEi, ARBs, SGLT2i

Ovlivní reziduální renální i KV riziko.

Závěr

- MRA – steroidní (**spironolakton, eplerenon**) a nesteroidní (**finerenon** aj.) – méně NÚ
- **Spironolakton**- 4. léky v léčbě rezistentní/těžké AH
Primární hyperaldosteronismus Sekundární hyperaldosteronismus
- **Eplerenon** - HFrE , u AH při netoleranci spironol.
- **Finerenon** - slabší antihypertenzivum, indikován u DM + CKD; kardiorenální protektivní účinky

CAVE

Monitorace iontů (K) a ledvinných funkcí

KI - kalémie nad 5 (6)

- eGF < 0,5 ml/sec

- těžká jaterní insuficience

• **CAVE** při léčbě K šetřícími látkami (inhibitory RAS, K šetřící diuretika) nebo inhibitory CYP3A4

•