

# **EPLERENON V LÉČBĚ HYPERTENZE**

**Jiří Vítovec**

**XXIV. Výroční sjezd ČKS**

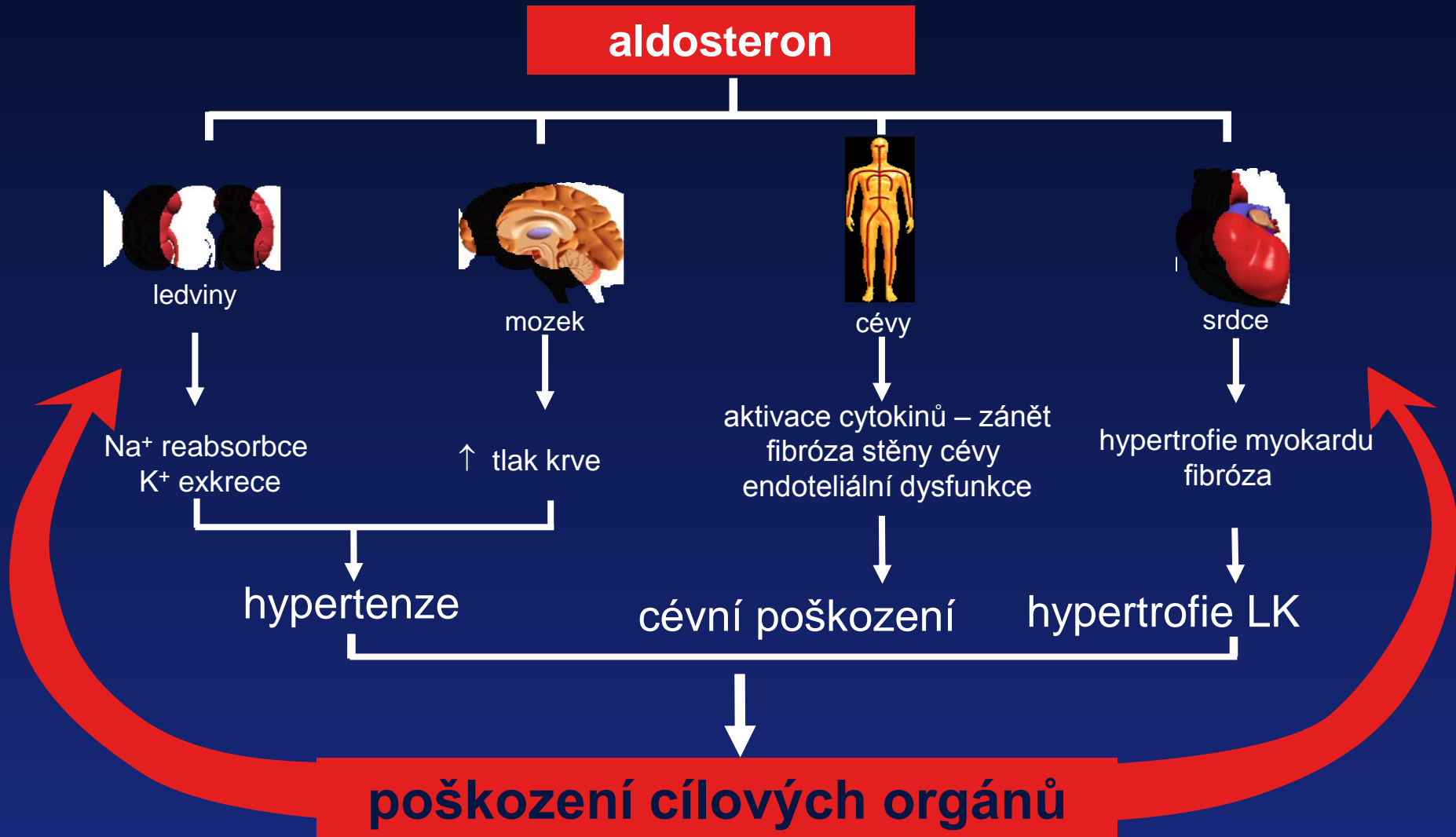
**Česká společnost pro hypertenzi. Netradiční  
antihypertenziva**

**Brno 17.5.2016**

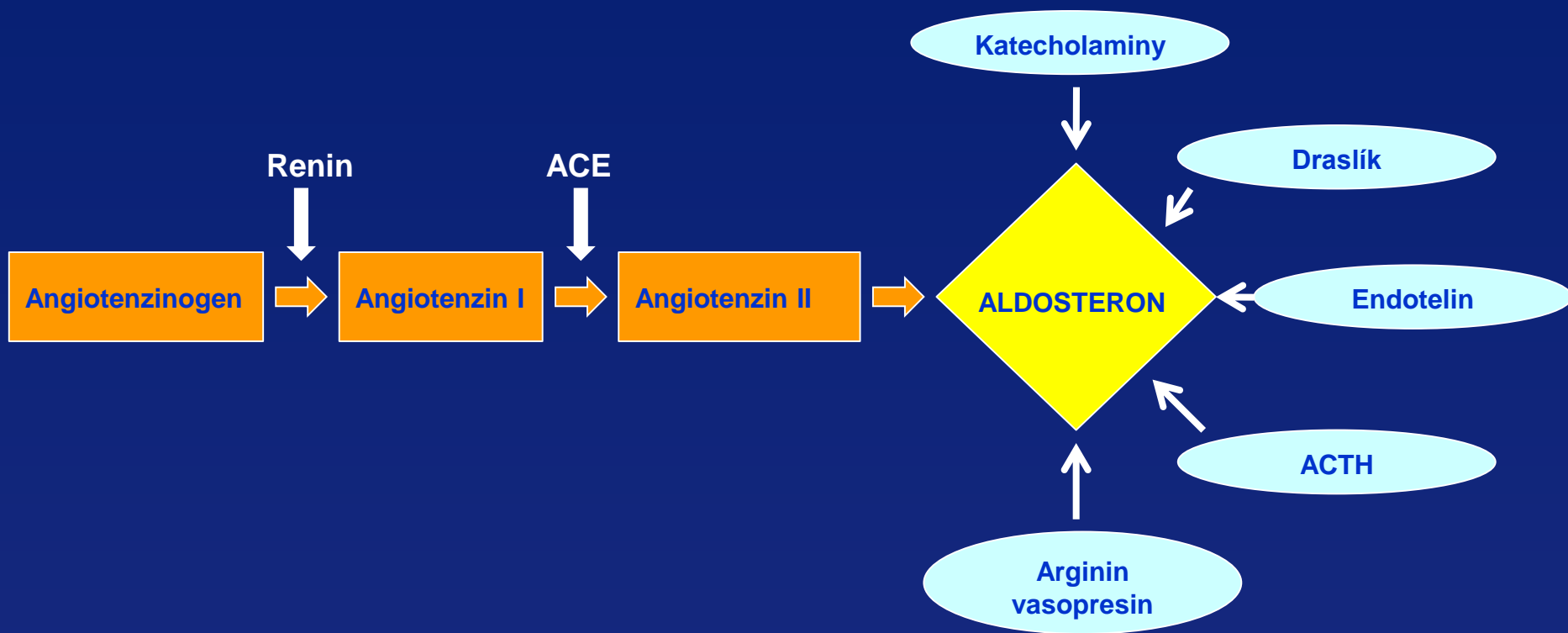
# ALDOSTERON

- je mohutným stimulátorem tvorby kolagenu v myokardu i cévní stěně, vede k fibróze
- vede k retenci  $\text{Na}^+$  a vody - objemové přetížení, způsobuje hypokalemii
- zvyšuje apoptózu kardiomyocytů
- zvyšuje lokální tvorbu noradrenalinu v cévní stěně
- upreguluje ACE i receptory  $\text{AT}_1$  pro angiotenzin II
- ani ACE-I ani ARB neblokuje úplně tvorbu aldosteronu (fenomén „escape“)

# Aldosteron-nežádoucí vliv na KV systém

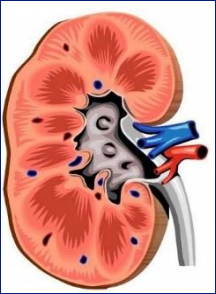


# Mechanismy uvolňování aldosteronu (mimo klasický koncept)

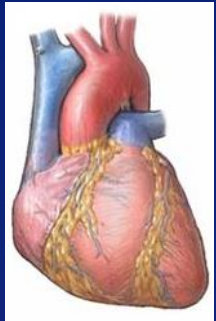


„Aldosteron escape“

# Aldosteronové receptory



- v dist. kanálku ledviny:  
mineralokortik. efekt (směna  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ )



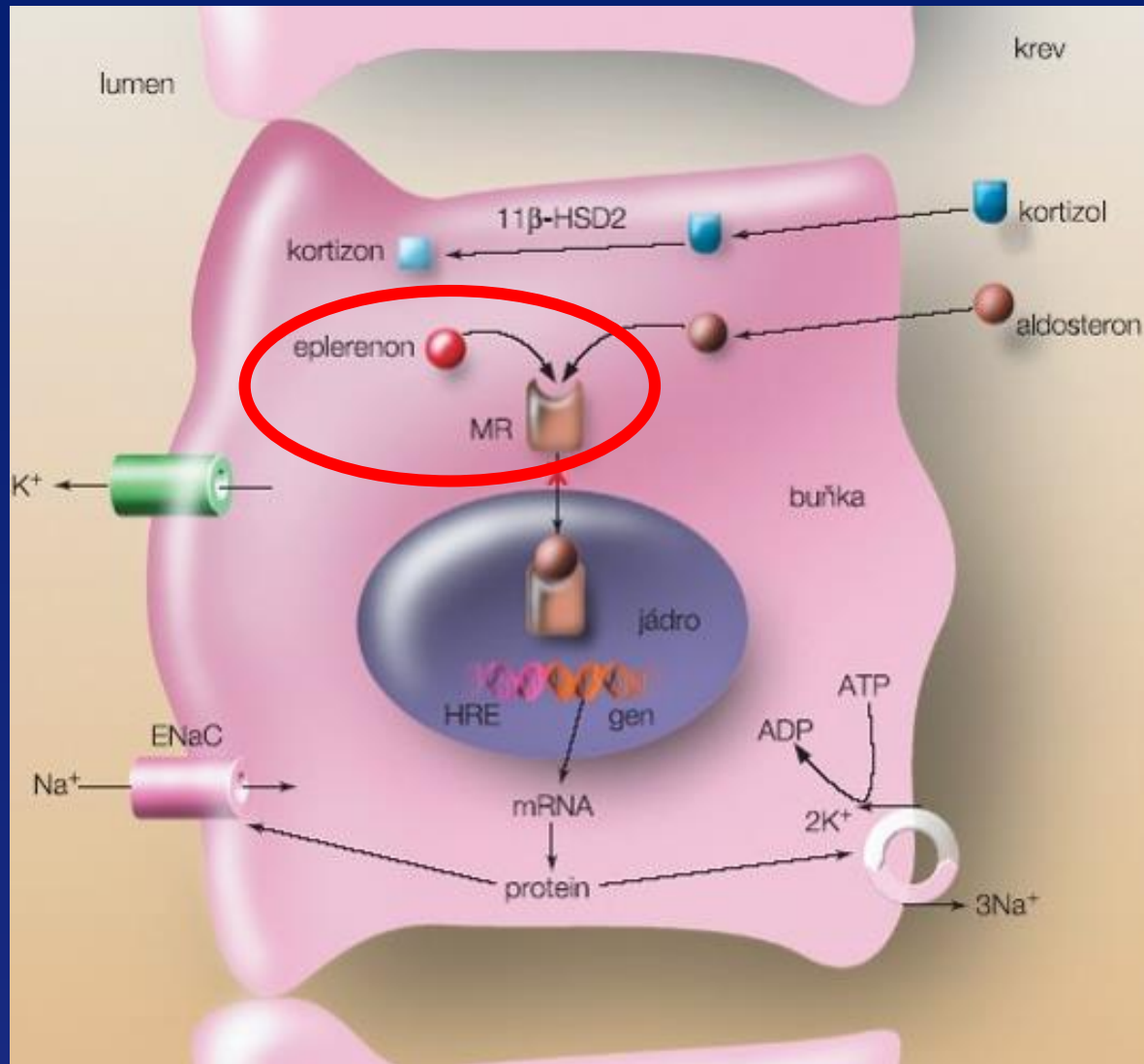
- v myokardu:  
stimulace proliferace fibroblastů



- v hladké svalovině cév a edotelu:  
stimulace proliferace fibroblastů

Inhibice ACE i blokáda receptorů AT1 inhibuje aldosteronové receptory nedostatečně - výhoda periferní blokády receptoru

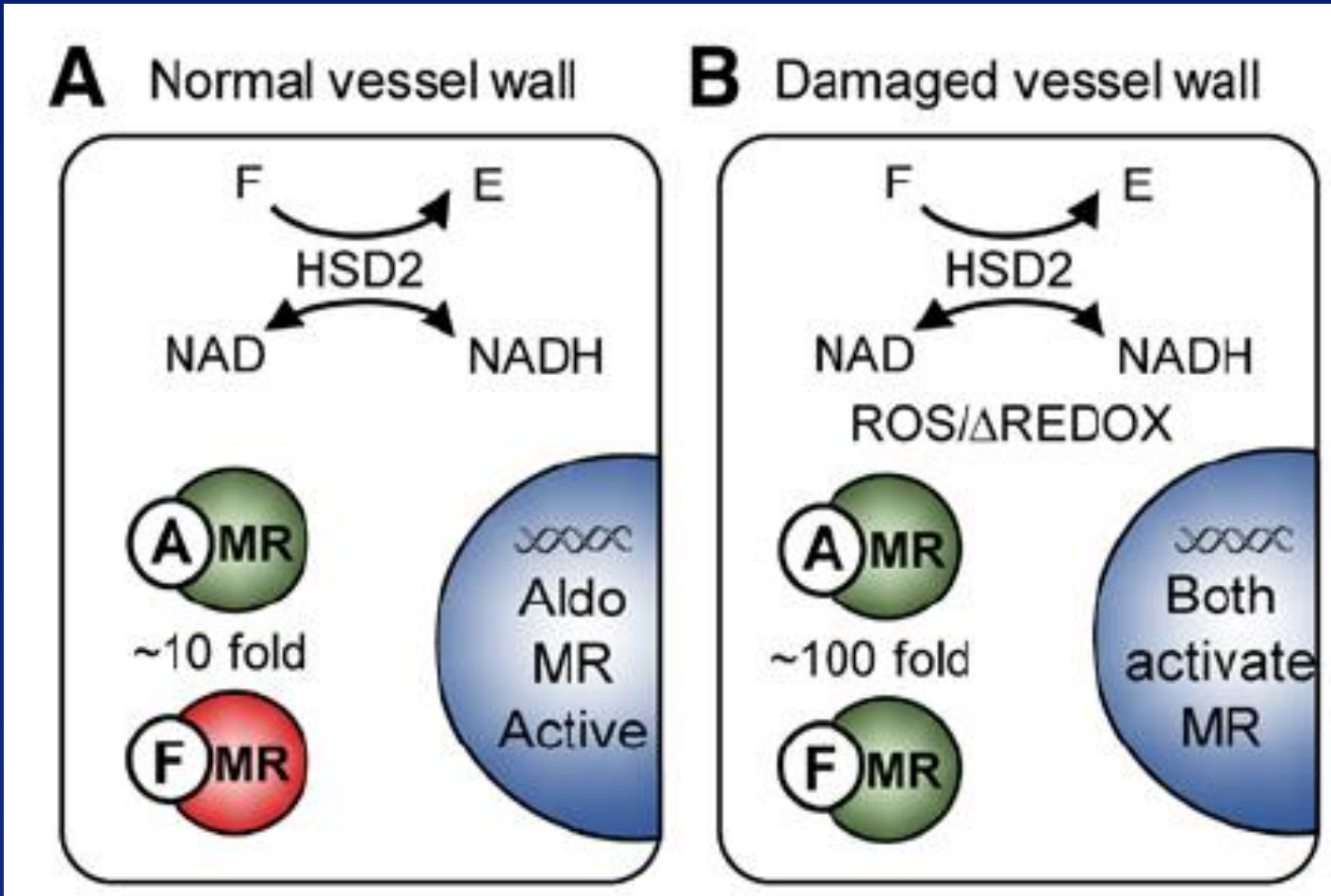
# Místo účinku blokátorů mineralokortikoidních receptorů



# Indikace blokátorů mineralokortikoidních receptorů

- chronické srdeční selhání (nízké subdiuretické dávky - 25-50 mg): hlavním efektem je zabránění hyperplasie vaziva v myokardu a v cévní stěně, kombinace s I-ACE, betablokátory a diuretiky, snížení úmrtnosti o čtvrtinu
- primární hyperaldosteronizmus (vysoké dávky - i >100 mg)
- **arteriální hypertenze refrakterní na léčbu (součást kombinální léčby)**
- deplece kalia a její prevence (dávky střední)

# Vazba kortisolu a aldosteronu na mineralokortikoidní receptory





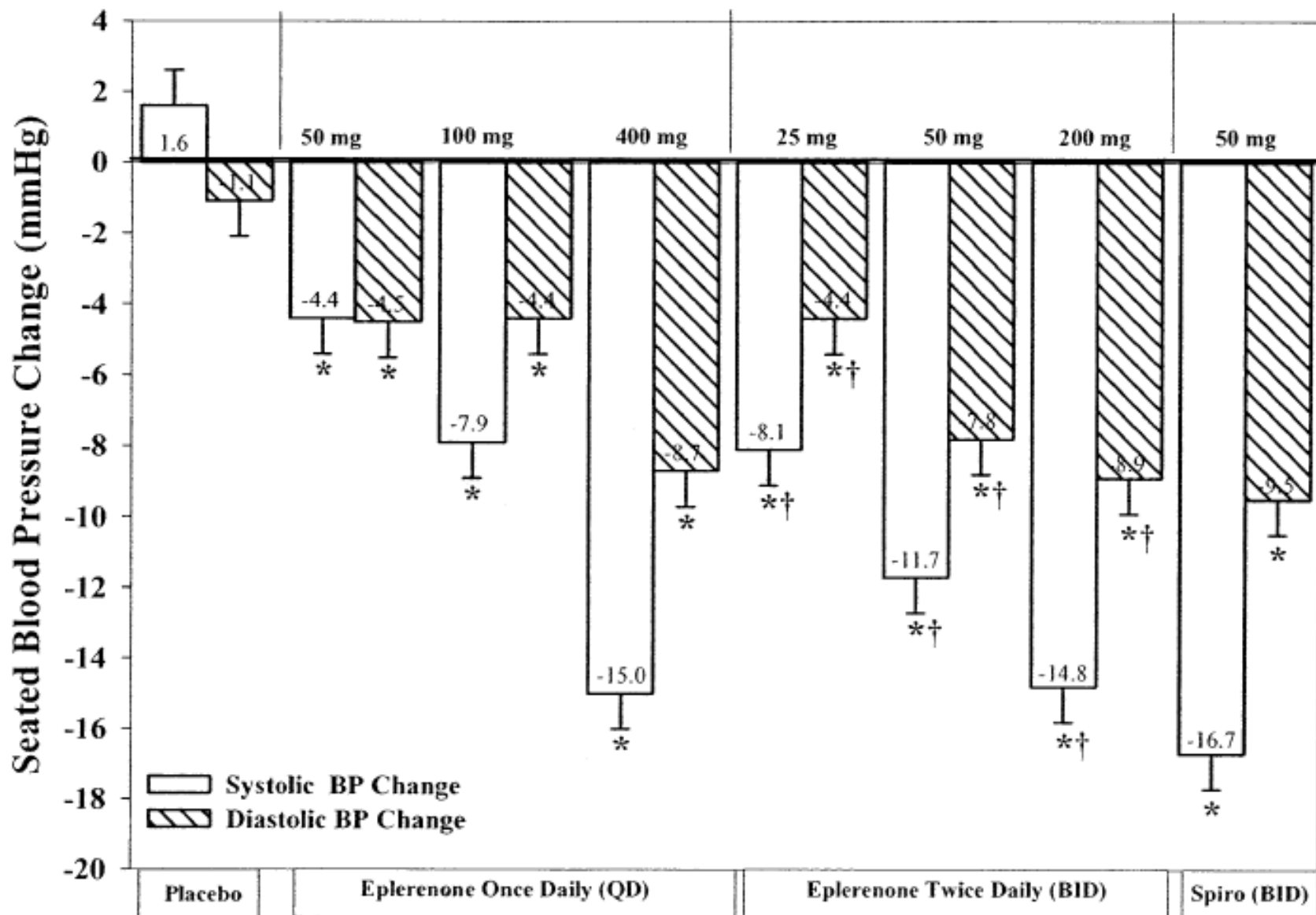
**Addition of Spironolactone in Patients  
With Resistant Arterial Hypertension  
(ASPIRANT) A Randomized, Double-Blind,  
Placebo-Controlled Trial**

Jan Vaclavík, Richard Sedlak, Martin Plachy, Karel Navratil, Jirí Plasek, Jirí Jarkovsky, Tomas Vaclavík, Roman Husar, Eva Kocianova, Milos Taborsky

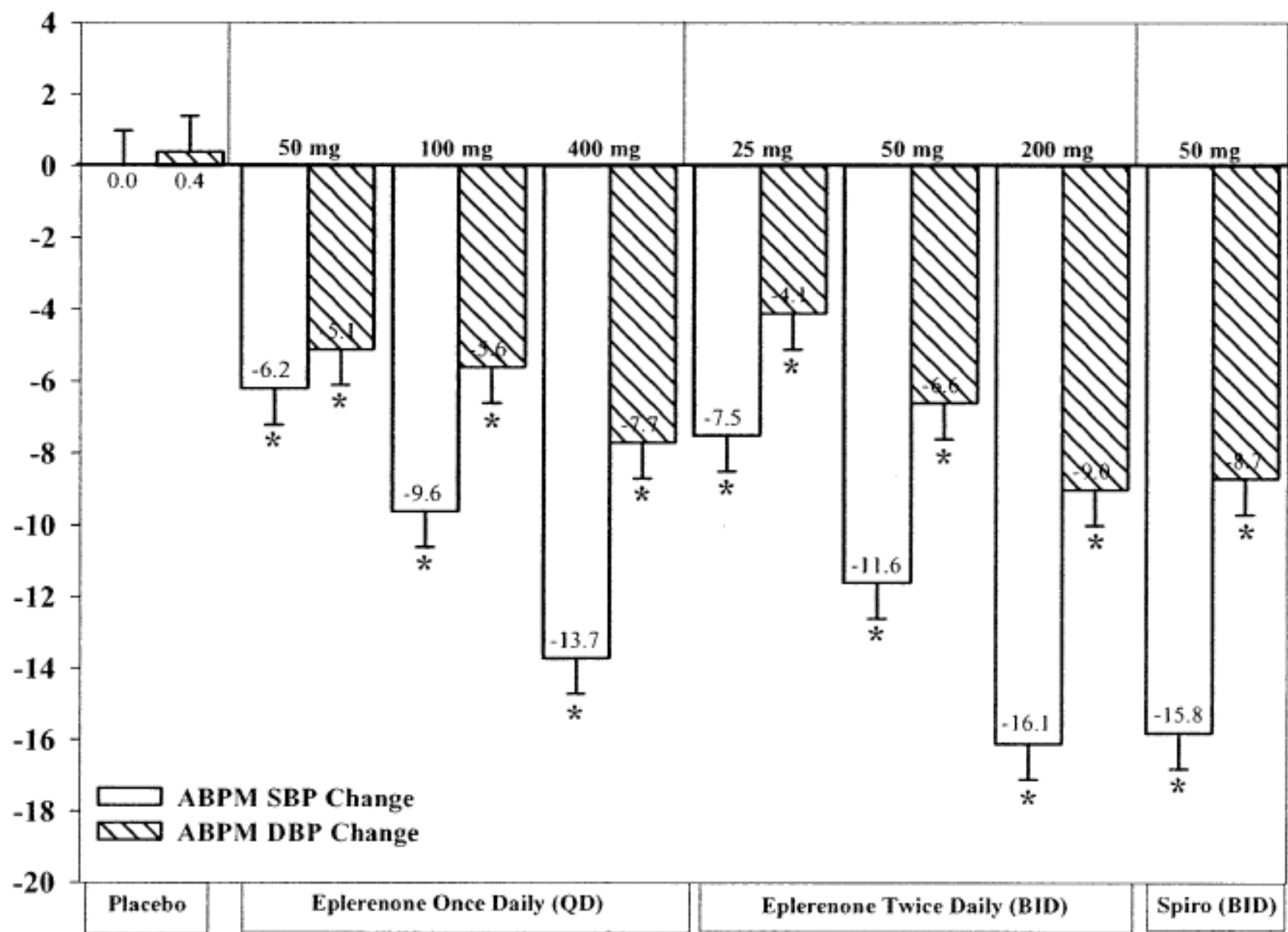
# Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Mild-to-Moderate Hypertension

Myron H. Weinberger, Barbara Roniker, Scott L. Krause, and Robert J. Weiss  
*AJH 2002; 15:709-716*

This 8-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial assessed the efficacy, safety, and tolerability of eplerenone in eligible patients randomized to eplerenone 50, 100, or 400 mg once daily; eplerenone 25, 50, or 200 mg twice daily; spironolactone 50 mg twice daily; or placebo. **The primary efficacy variable was the adjusted mean change in baseline to final visit for seated diastolic blood pressure (DBP).**



24-Hour ABPM Mean Change (mmHg)



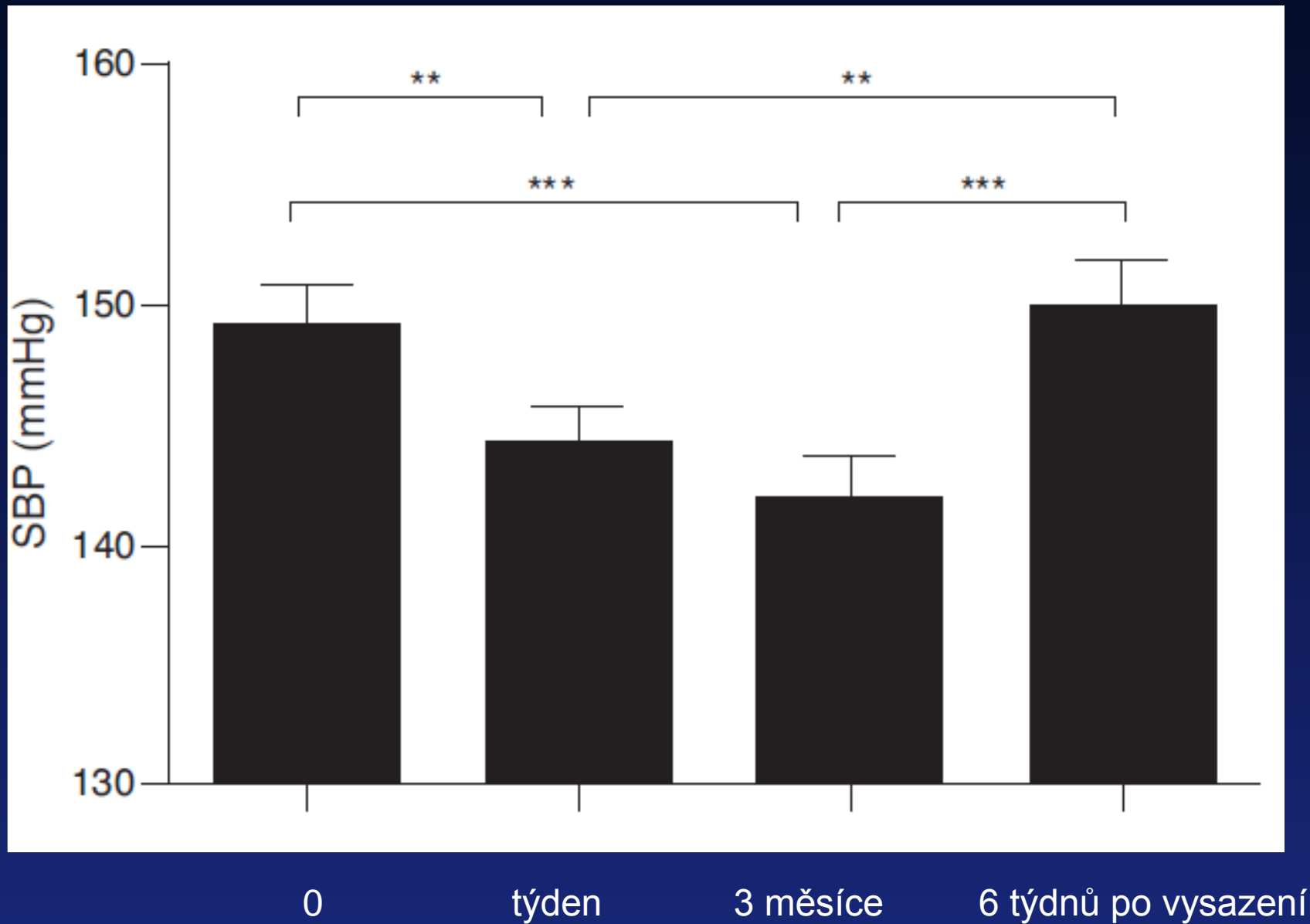
**Závěr:** Dávka 50 až 400 mg EPLN 1x denně nebo 2x denně rozděleně je účinná v závislosti na dávce jak na sTK tak dTK. EPLN byl dobře tolerován, výskyt NÚL byl srovnatelný s placebem, a nebyl pozorován progestační či antiandrogenní vedlejší účinek. Nutno dodat, že stejný vliv na TK měl i spirolakton v dávce 2x 50 mg ale s výraznějšími NUL.

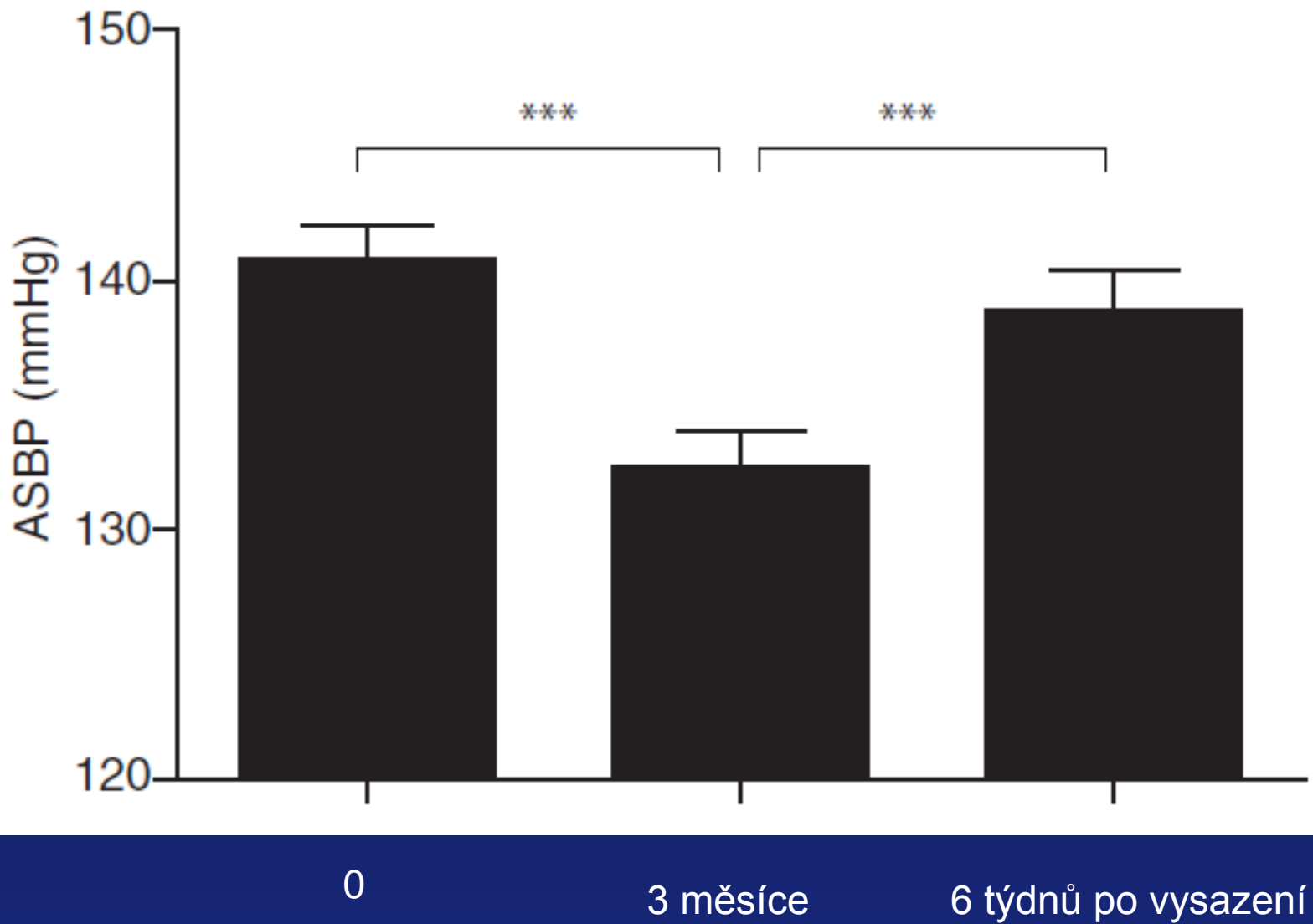
# Determinants of blood pressure reduction by eplerenone in uncontrolled hypertension

Pieter M. Jansena, Wijnanda J. Frenkelb, Bert-Jan H. et al.

Journal of Hypertension 2013, 31:404–413

Essential HT with uncontrolled BP, despite the use of at least 2 antiHT, plasma renin and aldosterone concentrations and the transtubular potassium gradient (TTKG) were measured. Pts were treated with eplerenone 50mg daily on top of their own medication. The OBPM a ABPM and biochemical changes were evaluated after 1 week and 3 months of treatment and 6 weeks after discontinuation.







Závěr: Eplerenon účinně snížil TK u pacientů s hůře kontrolovanou HT a bez evidence primárního aldosteronismu. Tento efekt byl nezávislý na parametrech cirkulujícího systému RAA a renální aktivity MR. Byl pozorován menší vliv na TK u nemocných s HLK .

# Eplerenon

## Farmakokinetika

- absorpce
  - $t_{\max}$
  - vazba na plazmat. proteiny
  - metabolizace
  - $t_{\frac{1}{2}}$
  - steady state
  - $V_d$
  - vylučování:
- neovlivněna jídlom  
~1-2 hod.  
~ 50%  
CYP450-3A4  
inaktivní metabolity  
4-6 hod.  
2 dny  
~ 50 l  
moč (67%), žluč (33%)

## Selektivita

- nízká afinita k receptorům pro androgeny a progesteron a kortisol (až nižší 100 x ve srovnání s receptory pro aldosteron)

# Srovnání eplerenonu se spironolaktonem

	<b>Eplerenon</b>	<b>Spironolakton</b>
<b>Selektivita (mineralokort. receptor)</b>	<b>ANO</b>	<b>NE</b>
<b>Aktivní metabolity</b>	<b>NE</b>	<b>ANO</b>
<b>Interakce s digoxinem</b>	<b>minimální</b>	<b>ANO</b>
<b>Kancerogenita (zvířata)</b>	<b>NE</b>	<b>ANO</b>
<b>Gestagení a antiandrogení NÚ</b>	<b>srovnatelné s placebem</b>	<b>ANO</b>