

Eplerenon — co wiadomo o tym leku na początku 2009 roku?

Agnieszka Kapłon-Cieślicka, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Eplerenon jest nowym selektywnym antagonistą receptorów aldosteronowych. W porównaniu ze swoim nie-selektywnym prekursorem — spironolaktonem — charakteryzuje się brakiem działań niepożądanych związanych z wpływem na receptory dla hormonów płciowych (ginekomastia i zaburzenia wzdrodu u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania u kobiet). Stosowanie eplerenonu wiąże się również ze zmniejszoną (w porównaniu ze spironolaktonem) częstością innych działań niepożądanych (hiperkaliemia, wzrost stężenia kreatyniny) i interakcji lekowych. Wyniki badań klinicznych i doświadczalnych sugerują, że eplerenon przewyższa spironolakton także pod względem innych niż selektywność względem receptora mineralokortykoidowego właściwości farmakodynamicznych, co wynika między innymi z hamowania pozagenomowych efektów działania aldosteronu. Eplerenon jest skutecznym lekiem hipotensyjnym, ograniczającym powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego. Ponadto wykazano, że dołączenie eplerenonu do standardowej terapii u pacjentów z pozawałową niewydolnością serca poprawia rokowanie.

Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (1), 26–36

Słowa kluczowe: eplerenon, antagoniści aldosteronu, postępy farmakoterapii

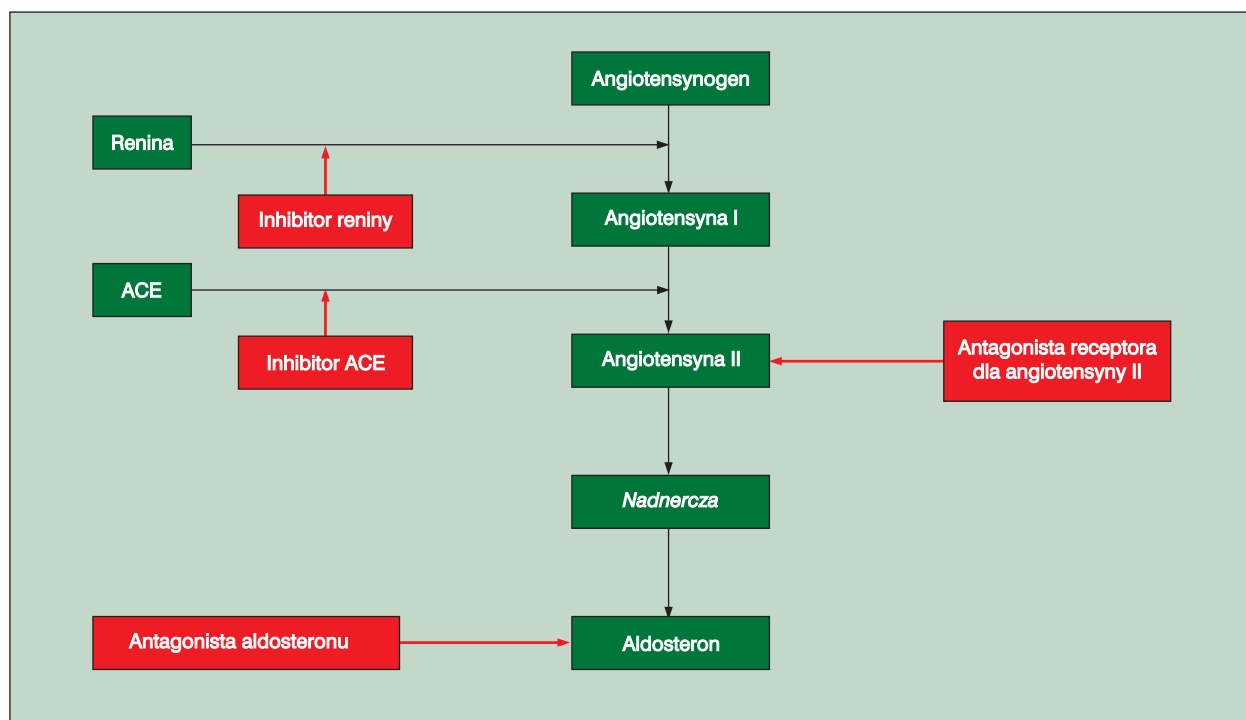
WPROWADZENIE

Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron (układu RAA) odgrywa — obok aktywacji układu współczulnego — kluczową rolę w rozwoju i progresji chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się roli aldosteronu w patogenezie chorób układu krążenia. Okazało się bowiem, że niekorzystne działanie aldosteronu w układzie sercowo-naczyniowym wynika nie tylko z jego wpływu na gospodarkę wodno-elektrolitową w nerkach, ale także z jego działań pozanerkowych. Głównym bodźcem pobudzającym wydzielanie aldosteronu przez komórki warstwy kłębkowatej kory

nadnerczy jest aktywacja układu RAA. Teoretycznie więc zahamowanie działania angiotensyny II powinno prowadzić do spadku stężenia aldosteronu (*patrz* ryc. 1). Wprawdzie zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny czy antagonistów receptora angiotensynowego faktycznie powoduje zmniejszenie osoczowych stężeń aldosteronu w początkowej fazie terapii, jednak w trakcie leczenia długotrwałego obserwuje się powrót stężeń aldosteronu do wartości wyjściowych lub nawet wyższych niż przed rozpoczęciem leczenia [1, 2]. Zjawisko to, znane jako „efekt ucieczki aldosteronu” (ang. *aldosterone rebound effect*), występuje nawet w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny i antagonisty receptora angiotensynowego w maksymalnych dawkach oraz przy całkowitym zahamowaniu aktywności naczyniowego enzymu konwertującego [1, 3]. Wynika to z wpływu innych czynników niż angiotensyna II (tj. stężenia potasu, hormonu adrenokortykotropowego [ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*], jak również noradrenaliny), serotoni-

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Kapłon-Cieślicka
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: agnieszka.kaplon@gmail.com



Rycina 1. Układ renina–angiotensyna–aldosteron i leki hamujące jego aktywację; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

ny, endoteliny czy tlenku azotu) na wydzielanie aldosteronu [4, 5]. Z tego względu pacjenci przyjmujący leki hamujące układ RAA na poziomie angiotensyny II są narażeni na niekorzystne działania aldosteronu w układzie sercowo-naczyniowym. Dołączenie do leczenia antagonisty receptora aldosteronowego zapewnia zatem pełniejszą ochronę przed skutkami aktywacji układu RAA.

W 2006 roku zarejestrowano w Polsce eplerenon, który jest drugim, obok spironolaktonu, dostępnym obecnie antagonistą receptora aldosteronowego. Mimo podobnego mechanizmu działania istnieje wiele różnic w profilu farmakodynamicznym i farmakokinetycznym oraz w zakresie działań niepożądanych między tymi dwoma lekami. W artykule zaprezentowano aktualny stan wiedzy na temat eplerenonu z podkreśleniem różnic między tym lekiem a jego prekursorem — spironolaktonem.

ROLA ALDOSTERONU W PATOFIZJOLOGII CHORÓB UKŁADU KRAŻENIA

Podstawowy mechanizm działania aldosteronu polega na zwiększeniu zwrotnej resorpcji jonów sodu w kanałkach nerkowych II rzędu, co wtórnie prowadzi do wzrostu wydalania jonów potasu i jonów wodorowych do światła kanalików. Poza nerką aldosteron wywołuje opisywa-

ny efekt także w błonie śluzowej jelit oraz w śliniankach i gruczołach potowych [6]. Działanie aldosteronu prowadzi do zwiększenia stężenia sodu we krwi, a wtórnie — do retencji wody i wzrostu ciśnienia tętniczego. Ostatnio okazało się jednak, że rola aldosteronu w rozwoju nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca wynika nie tylko z jego wpływu na homeostazę wodno-elektrolitową, ale także z jego bezpośredniego oddziaływania w mięśniu sercowym, naczyniach krwionośnych czy ośrodkowym układzie nerwowym [7–10]. Wykazano także, że w narządach tych zachodzi biosynteza aldosteronu i że jest ona regulowana przez te same bodźce, które warunkują jego syntezę w korze nadnerczy, co wskazuje na rolę lokalnych układów RAA i działanie aldosteronu na drodze parakrynej [11–13]. W ścianie naczyń aldosteron powoduje wzrost produkcji cytokin prozapalnych, aktywację procesu zapalnego i zwiększenie stresu oksydacyjnego, prowadząc do dysfunkcji śródbłonna, wyrażonej między innymi zmniejszeniem syntezy tlenku azotu, a przez to — upośledzeniem jego właściwości wazodylatacyjnych i antytrombogenicznych [14, 15]. Oprócz wpływu na hemostazę naczyniową aldosteron powoduje także zaburzenia hemostazy płytkowej, osoczowej i układu fibrynolizy [16–18]. Udowodniono także, że aldosteron upośledza funkcję baroreceptorów [19]. W nerkach nasila on proteinurię, procesy

włóknienia i rozwój glomerulopatii, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego [20, 21]. W badaniach doświadczalnych obserwowano przerost lewej komory i włóknienie mięśnia sercowego pod wpływem aldosteronu [22–24]. Mechanizmy, w których aldosteron indukuje włóknienie serca, naczyń krwionośnych i nerek, nie zostały do końca poznane. W badaniach *in vitro* nie wykazano jednoznacznie, aby aldosteron bezpośrednio zwiększał syntezę kolagenu w fibroblastach serca [25, 26]. Brown i wsp. wykazali, że aldosteron zwiększa ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), zmniejszając powstawanie plazminy i aktywację metaloproteinaz, co w konsekwencji prowadzi do spowolnienia degradacji kolagenu [20, 27, 28]. Natomiast wyniki badań Rocha i wsp. [29, 30] wskazują, że aldosteron — indukując proces zapalny w ścianie tętniczek narządów docelowych (np. serca, nerek) — powoduje powstawanie ognisk niedokrwienia i martwicy, co wtórnie prowadzi do aktywacji procesów naprawczych, obejmujących między innymi syntezę kolagenu. W tym, niezależnym od wpływu na wartości ciśnienia tętniczego, mechanizmie aldosteron warunkuje przebudowę mięśnia sercowego i rozwój jego niewydolności. U pacjentów po zawale serca wyższe osoczowe stężenia aldosteronu wiążą się z częstszą obecnością zaburzeń kurczliwości (akinezy i dyskinezy) lewej komory serca, większym ryzykiem rozwoju niewydolności serca, wystąpienia migotania komór i zatrzymania krążenia oraz wyższą śmiertelnością ogólną i sercowo-naczyniową [31–33]. Przeprowadzony na początku 2009 roku przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych wykazał, że stosowanie antagonistów aldosteronu zmniejsza śmiertelność ogólną o 25% u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i o 15% u chorych po zawale serca oraz wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem frakcji wyrzutowej lewej komory u tych pacjentów [34].

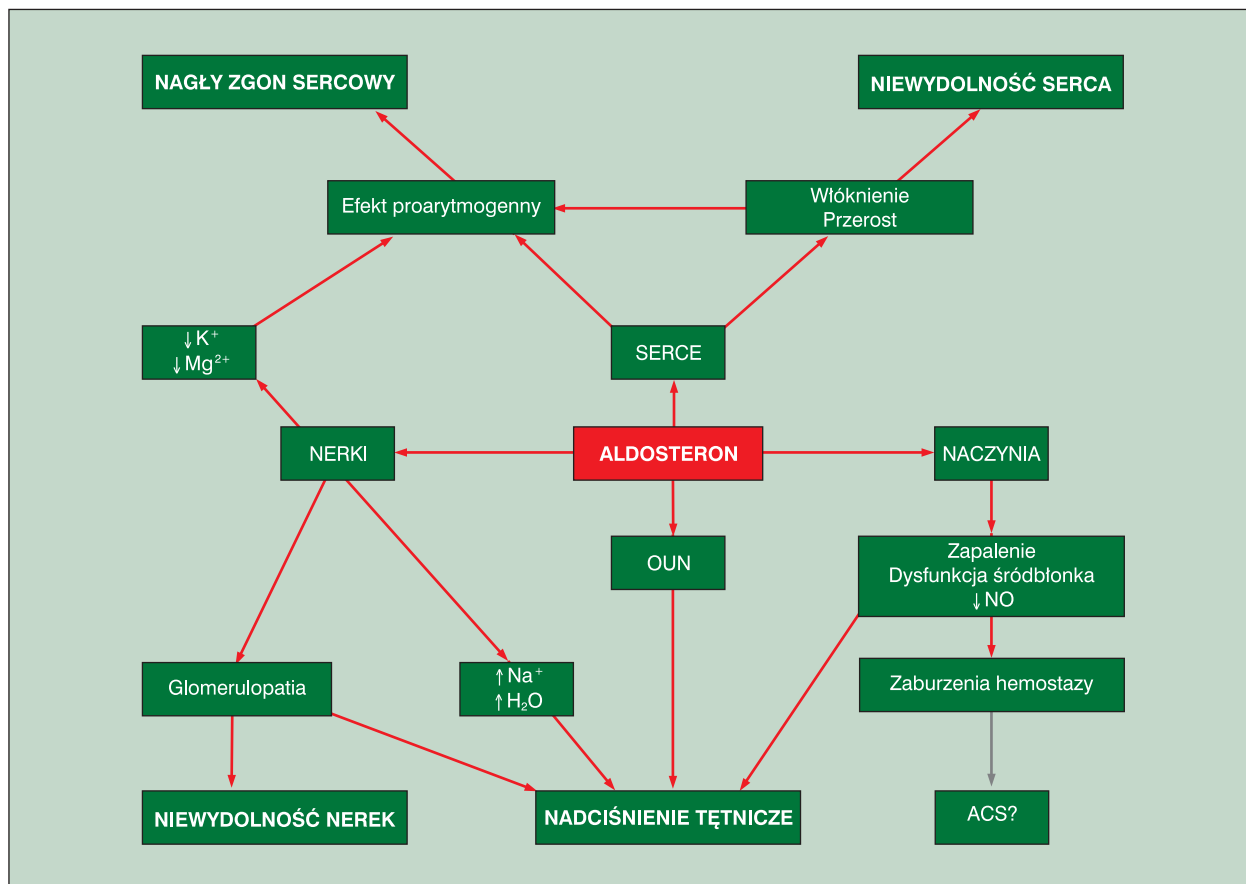
Aldosteron jest hormonem steroidowym, dlatego swoje działania wywiera przede wszystkim poprzez aktywację receptorów cytoplazmatycznych, które następnie przemieszczają się do jądra komórkowego, gdzie wiążą się z DNA, wpływając na procesy transkrypcji genów, a w konsekwencji — na syntezę białek [35]. Ten mechanizm działania aldosteronu, nazywany „genomowym”, wiąże się z opóźnieniem od momentu aktywacji receptora mineralokortykoidowego do momentu wytworzenia funkcjonalnego białka. Ostatnio wykazano także istnienie mechanizmów pozagenomowych, w przypadku których efekt działania aldosteronu w narządach docelowych po-

jawia się już w ciągu kilku minut [36]. Wydaje się, że pozagenomowe efekty działania aldosteronu wynikają z aktywacji receptorów błonowych [37], ponieważ dowiedziono, że uczestniczą w nich takie przekaźniki II rzędu, jak: diacyloglicerol i trifosforan inozytolu (wytwarzane przy udziale fosfolipazy C), jony wapnia oraz cykliczny adenylinomonofosforan (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) [38–41]. Możliwe jest jednak również, że część pozagenomowych efektów działania aldosteronu zależy od aktywacji „klasycznego” receptora mineralokortykoidowego. Dotychczas nie określono jednoznacznie, które z mechanizmów (genomowe czy pozagenomowe) są odpowiedzialne za konkretne efekty działania aldosteronu. Wiadomo jednak, że w jednej tkance (np. w ścianie naczynia) może dochodzić do równoczesnej aktywacji obu tych szlaków [42, 43]. Udowodniono, że pozagenomowy mechanizm działania aldosteronu jest odpowiedzialny między innymi za: skurcz tętnic wieńcowych i zmniejszenie przepływu wieńcowego, wzrost ciśnienia w lewej komorze serca i zaburzenia jej kurczliwości, skurcz naczyń obwodowych i nerkowych, zmniejszenie filtracji kłębuszkowej oraz wpływ na aktywność antyportu sodowo-wodorowego [37, 43–47]. W modelu zwierzęcym w niedokrwionym sercu aldosteron w mechanizmie pozagenomowym dodatkowo zmniejszał przepływ wieńcowy i nasilał zaburzenia kurczliwości i metabolizmu miokardium, przy czym podanie spironolaktonu nie zapobiegało tym efektom [37]. Dostępane dane sugerują, że eplerenon — w przeciwieństwie do spironolaktonu — wykazuje zdolność hamowania pozagenomowych efektów działania aldosteronu [38, 41, 48–51].

Niekorzystne efekty działania aldosteronu w układzie sercowo-naczyniowym podsumowano na rycinie 2.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE EPLERENONU

Strukturę cząsteczki spironolaktonu wyprowadzono z cząsteczki progesteronu w latach 50. XX wieku. Tłumaczy to powinowactwo spironolaktonu nie tylko do receptorów mineralokortykoidowych, ale także progesteronowych (agonista) i androgenowych (antagonista) oraz wysoką częstość działań niepożądanych, takich jak ginekomastia czy impotencja w trakcie terapii tym lekiem. Eplerenon jest natomiast pochodną spironolaktonu, selektywną względem receptorów dla mineralokortykoidów. W porównaniu ze spironolaktonem eplerenon wykazuje 1000 razy mniejsze powinowactwo do receptorów androgenowych i 100 razy mniejsze powinowactwo do recepto-



Rycina 2. Rola aldosteronu w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego; czerwone strzałki — efekty działania aldosteronu udokumentowane w badaniach *in vitro*, doświadczalnych lub klinicznych; szara strzałka — hipotetyczne działania aldosteronu niepotwierdzone w dotychczasowych badaniach; OUN — ośrodkowy układ nerwy; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy

rów progesteronowych, co w efekcie zapewnia brak wymienionych wyżej działań niepożądanych. Ponadto, w przeciwieństwie do spironolaktonu, eplerenon nie wykazuje powinowactwa do receptorów dla glikokortykoidów. Mimo że *in vitro* spironolakton cechuje się 10–40-krotnie wyższym niż eplerenon powinowactwem do receptorów dla mineralokortykoidów, w badaniach klinicznych udowodniono, że do uzyskania równoważnego efektu hipotensyjnego wystarczy dawka eplerenonu tylko o około 50–75% większa niż spironolaktonu [52–55].

Eplerenon różni się od spironolaktonu także pod względem właściwości farmakokinetycznych. W przeciwieństwie do spironolaktonu pokarm nie wpływa na biodostępność eplerenonu. Eplerenon w mniejszym stopniu niż spironolakton wiąże się z białkami osocza. Podobnie jak spironolakton, eplerenon jest metabolizowany w wątrobie przy udziale mikrosomalnego układu cytochromu P-450, jednak w przeciwieństwie do spironolaktonu nie jest induktorem tego układu [56, 57]. Ponadto spironolak-

ton jest inhibitorem glikoproteiny P — transportera białkowego odpowiedzialnego za eliminację ksenobiotyków (np. digoksyny, atorwastatyny czy simwastatyny) w wątrobie, nerkach i jelicie, natomiast eplerenon nie wpływa na aktywność glikoproteiny P [58]. Powyższe różnice w profilu farmakokinetycznym obu antagonistów aldosteronu sprawiają, że stosowanie eplerenonu wiąże się z mniejszą liczbą interakcji z innymi lekami (w tym z lekami kardiologicznymi, np. digoksyną) niż stosowanie spironolaktonu [59].

Okres półtrwania eplerenonu jest krótki i wynosi 4–6 godzin. W wątrobie eplerenon jest przekształcany do nieaktywnych metabolitów. Spironolakton natomiast jest metabolizowany do aktywnych związków o długim okresie półtrwania (w tym do kanrenonu o okresie półtrwania wynoszącym ok. 16,5 h), które w dużym stopniu są odpowiedzialne za jego efekty farmakodynamiczne [54, 55]. Wydaje się, że długi okres półtrwania aktywnych metabolitów spironolaktonu może się wiązać ze zwiększo-

Tabela 1. Porównanie spironolaktonu i eplerenonu pod względem wybranych parametrów farmakologicznych i klinicznych

	Spironolakton	Eplerenon
Właściwości farmakodynamiczne		
Powinowactwo do receptora dla mineralokortykoidów	++	+
Powinowactwo do receptorów dla glikokortykoidów, progesteronu i androgenów	+	-
Hamowanie pozagenomowych mechanizmów działania aldosteronu	-	+
Właściwości farmakokinetyczne		
Wiązanie z białkami osocza	90%	ok. 50%
Indukcja enzymów mikrosomalnych (układu cytochromu P-450)	+	-
Hamowanie glikoproteiny P	+	-
Obecność aktywnych metabolitów	+	-
Okres półtrwania	14–16,5 h dla aktywnych metabolitów	4–6 h
Działania niepożądane		
Ginekomastia, impotencja, zaburzenia miesiączkowania	+	-
Hiperkaliemia	++	+
Wzrost stężenia kreatyniny	++	+
Kancerogenność w modelach zwierzęcych	+	-
Agranulocytoza*	+	-
Interakcje z lekami i pożywieniem		
Ryzyko interakcji lekowych wynikających z dużego procentowego wiązania się leku z białkami osocza, indukcją cytochromu P-450 i hamowaniem glikoproteiny P	+++	-
Interakcje z digoksyną	+	-
Interakcje ze statynami**	?	-
Interakcje z pokarmem	+	-

*Według ostatniego raportu Światowej Organizacji Zdrowia (opublikowanego na łamach *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 189), obejmującego łącznie blisko 79 milionów pacjentów lat obserwacji, za najbardziej niebezpieczne leki pod względem ryzyka agranulocytozy uznano: tiklopidynę, dobesylit wapnia, metamidol i spironolakton.

**W modelach doświadczalnych statyny w połączeniu ze spironolaktonem istotnie obniżały stężenia hormonów steroidowych.

nym ryzykiem działań niepożądanych, w tym hiperkaliemii.

W tabeli 1 zestawiono podstawowe różnice w zakresie wybranych parametrów farmakodynamicznych i farmakokinetycznych między eplerenonem i spironolaktonem.

KLINICZNE ZASTOSOWANIA EPLERENONU

Nadciśnienie tętnicze

W Stanach Zjednoczonych eplerenon zarejestrowano do leczenia nadciśnienia tętniczego we wrześniu 2002 roku. W Polsce lek ten, w przeciwieństwie do spironolaktonu, nie jest zarejestrowany w terapii nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie eplerenonu, zarówno w monoterapii, jak i u osób przyjmujących inhibitor konwertazy angiotensyny lub antagonistę receptora angiotensynowego, powodowało istotną redukcję wartości ciśnienia skurczowego

i rozkurczowego w porównaniu z placebo [53, 60]. Stopień obniżenia wartości ciśnienia zależał od dawki eplerenonu, a w przypadku mniejszych dawek (tj. 50 mg/d.; 100 mg/d.) większą redukcję uzyskiwano, stosując lek 2 razy dziennie (tj. 2 × 25 mg/d.; 2 × 50 mg/d.) [53]. W badaniu Flacka i wsp. [61] 551 pacjentów (spośród których prawie 65% stanowili Afroamerykanie) z nadciśnieniem tętniczym metodą randomizacji przydzielono do grupy przyjmującej eplerenon (1 × 50 mg/d.), losartan (1 × 50 mg/d.) lub placebo. W podgrupie osób rasy kaukaskiej stosowanie zarówno eplerenonu, jak i losartanu skutecznie (w porównaniu z placebo) zmniejszało wartości ciśnienia tętniczego, przy czym wpływ eplerenonu był nieznacznie silniejszy niż losartanu. Natomiast w podgrupie osób rasy czarnej (a także w całej badanej grupie) eplerenon istotnie obniżał ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, zarówno w porównaniu z placebo, jak i losartanem. Przewaga eplerenonu nad lo-

sartanem w populacji Afroamerykanów wskazuje na potencjalne znaczenie eplerenonu w terapii opornego nadciśnienia tętniczego — w jego patogenezie uwzględnia się między innymi skojarzenie nadmiernego spożycia sodu (charakterystycznego dla przeciętnej diety w krajach rozwiniętych) i zwiększonej „sodowrażliwości“, którą częściej obserwuje się u osób w zaawansowanym wieku, ze współistniejącą niewydolnością nerek, a także u osób rasy czarnej [62]. Hamowanie zależnej od aldosteronu zwrotnej resorpcji sodu w kanalikach nerkowych tłumaczy skuteczność eplerenonu w tej grupie pacjentów.

W badaniach klinicznych udało się także udowodnić korzystne działanie eplerenonu, niezależne od jego wpływu na wartości ciśnienia tętniczego. W badaniu obejmującym 269 pacjentów powyżej 50. roku życia ze skurczowym nadciśnieniem tętniczym eplerenon powodował istotnie większą redukcję mikroalbuminurii (będącej ważnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego) niż amlodipina, mimo takiego samego wpływu na wartości ciśnienia skurczowego i podatność tętnic [63]. Co ciekawe, w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym eplerenon okazał się skuteczniejszy w zmniejszaniu mikroalbuminurii nawet od inhibitora konwertazy angiotensyny (enalaprilu), przy porównywalnej kontroli ciśnienia [64]. Podobne wyniki uzyskano w populacji chorych na cukrzycę typu 2, w której stosowanie eplerenonu wiązało się z istotnym zmniejszeniem albuminurii w stosunku do terapii enalaprilem; najskuteczniejsze okazało się leczenie skojarzone [65, 66].

Natomiast w badaniu o akronimie 4E (*Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients With Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy*) wykazano korzyści z jednoczesnego stosowania eplerenonu i inhibitora konwertazy angiotensyny u 202 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory [67]. Chorych losowo przydzielono do grupy przyjmującej: eplerenon w dawce 200 mg na dobę, enalapril w dawce 40 mg na dobę lub poddanej terapii skojarzonej eplerenonem (200 mg/d.) i enalaprilem (10 mg/d.). W przypadku niezadowolającej kontroli ciśnienia po 8 tygodniach do leczenia dodawano hydrochlorotiazyd lub amlodipinę. Po 9 miesiącach obserwacji we wszystkich 3 grupach pacjentów obserwowano podobną redukcję wartości ciśnienia tętniczego, z wyjątkiem ciśnienia skurczowego, które w grupie objętej leczeniem skojarzonym było istotnie niższe niż w grupie przyjmującej eplerenon (redukcja o 28,7 mm Hg vs. 23,8 mm Hg; $p = 0,048$). Zarówno eplerenon, jak i enalapril powodował

istotne zmniejszenie masy lewej komory (ocenianej za pomocą rezonansu magnetycznego), przy czym była ona istotnie większa w grupie poddanej leczeniu skojarzonym w porównaniu z monoterapią eplerenonem (redukcja o 27,2 g vs. 14,5 g; $p = 0,007$). Warto zaznaczyć, że obserwowano słabą korelację między wpływem eplerenonu (stosowanego w monoterapii lub w połączeniu z enalaprilem) na wartości ciśnienia tętniczego a stopniem zmniejszenia masy lewej komory oraz że, mimo stosunkowo niewielkiej (choć istotnej statystycznie) różnicy w stopniu redukcji ciśnienia skurczowego między grupą poddaną terapii skojarzonej a grupą leczoną eplerenonem, stopień zmniejszenia masy lewej komory był prawie 2-krotnie większy w grupie objętej terapią skojarzoną niż w grupie przyjmującej eplerenon. Potwierdza to istnienie innych niż wartość ciśnienia tętniczego czynników wpływających na wielkość przerostu lewej komory i sugeruje synergistyczne, wykraczające poza efekt hipotensyjny, działanie eplerenonu i inhibitora konwertazy angiotensyny w zmniejszaniu powikłań narządowych.

Niewydolność serca

Zarówno europejskie, jak i amerykańskie towarzystwa kardiologiczne zalecają dołączenie antagonisty aldosteronu do terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny i β -adrenolitykiem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w III i IV klasie według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) i z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory ($\leq 35\%$), a także u pacjentów po zawale serca z obniżoną frakcją wyrzutową ($\leq 40\%$) i objawami niewydolności serca i/lub cukrzycą [68–73]. Wytyczne te są pochodną dwóch dużych badań klinicznych — badania *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) nad zastosowaniem spironolaktonu oraz badania *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) dotyczącego eplerenonu [74, 75]. W tabeli 2 przedstawiono porównanie badań RALES i EPHESUS w zakresie wybranych parametrów.

W badaniu RALES wykazano, że stosowanie spironolaktonu u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca w III–IV klasie według NYHA i frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35% zmniejsza prawdopodobieństwo nagłego zgonu sercowego i zgonu z powodu niewydolności serca, a także śmiertelność ogólną [74]. Badanie EPHESUS było wielośrodkowym, kontrolowanym, randomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny

Tabela 2. Porównanie badań klinicznych z zastosowaniem antagonistów aldosteronu — *Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)* i *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)* [74, 75]

Akronim badania	RALES	EPHESUS
Badany lek	Spirololakton	Eplerenon
Docelowa dawka leku	50 mg/d.	50 mg/d.
Średnia dawka leku w badaniu	26 mg/d.	43 mg/d.
Średni okres obserwacji	24 miesiące	16 miesięcy
Badana populacja		
Liczba pacjentów włączonych do badania	1663	6632
Kryteria włączenia do badania	Obecność przewlekłej niewydolności serca III–IV klasa wg NYHA LVEF ≤ 35%	3.–14. doba po zawale serca i objawy niewydolności serca i/lub cukrzyca I–IV klasa wg NYHA LVEF ≤ 40%
Odsetek pacjentów z niedokrwieną dysfunkcją lewej komory	55%	100%
Średnia LVEF (wyjściowo)	25%	33%
Odsetek pacjentów otrzymujących inhibitory ACE lub ARB	95%	86%
Odsetek pacjentów otrzymujących β-adrenolityki	11%	75%
Odsetek pacjentów otrzymujących diuretyki pętlowe	100%	60%
Działania niepożądane		
Częstość ginekomastii i/lub mastalgii u mężczyzn w porównaniu z placebo	10% vs. 1%; p < 0,001	0,5% vs. 0,6%; p = 0,70
Częstość poważnej hiperkaliemii (stężenie potasu > 6 mmol/l) w porównaniu z placebo	2% vs. 1%; p = NS	5,5% vs. 3,9%; p = 0,002

NYHA — *New York Heart Association*; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru angiotensynowego; NS — różnica nieistotna statystycznie

korzyści z dołączenia eplerenonu do standardowej terapii u chorych we wczesnej fazie zawału serca powikłanego dysfunkcją lewej komory. Do badania włączono 6632 pacjentów w 3.–14. dobie zawału serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (≤ 40%) i objawami niewydolności serca i/lub cukrzycą. Następnie chorych losowo przydzielano do grupy leczonej eplerenonem (w dawce początkowej 25 mg/d., zwiększanej po miesiącu do dawki docelowej 50 mg/d.) lub do grupy przyjmującej placebo. Po 16-miesięcznym okresie obserwacji leczenie eplerenonem wiązało się z istotnym obniżeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (o 15%), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 17%), nagłego zgonu sercowego (o 21%), hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 13%) oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 23%) [75]. W przeprowadzonej następnie dodatkowej analizie wyników badania EPHESUS stwierdzono, że korzystne efekty stosowania eplerenonu są jeszcze silniej wyrażone w krótkim okresie po zawale serca — po 30 dniach obserwa-

cji eplerenon zmniejszył śmiertelność całkowitą o 31% (p = 0,004) i sercowo-naczyniową o 32% (p = 0,003), a ryzyko nagłego zgonu sercowego aż o 37% (p = 0,051) [76]. Okazało się także, że tylko wczesne włączenie eplerenonu (między 3. a 7. dobą od zawału serca) chroni przed wystąpieniem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz nagłego zgonu sercowego w obserwacji 16-miesięcznej [77]. Analizując wyniki badania EPHESUS i przedstawionych wcześniej badań doświadczalnych i klinicznych, można stwierdzić, że wczesne włączenie eplerenonu po zawale serca zapobiega niekorzystnej pozawałowej przebudowie mięśnia sercowego i rozwojowi jego niewydolności oraz wiąże się z działaniem antyarytmicznym, co przekłada się na zmniejszenie śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz częstości nagłych zgonów sercowych. Warto podkreślić, że nie ma dowodów na skuteczność spironolaktonu w tej populacji chorych, ponieważ badanie RALES obejmowało pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca i średnią frakcją wyrzutową 25%, a niewydolność serca o etiologii niedo-

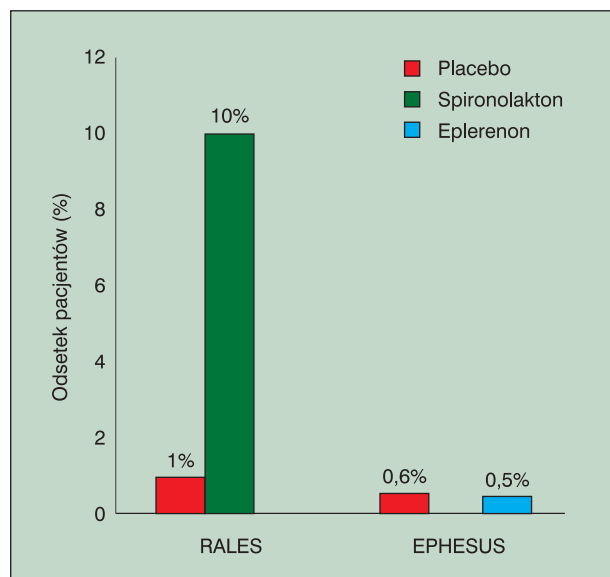
krwiennej (np. w przebiegu przebytego w przeszłości zawału serca) występowała tylko u 55% chorych. Badanie EPHE-SUS natomiast dotyczyło pacjentów ze świeżym zawałem serca i mniej — w porównaniu z populacją badania RALES — zaawansowaną niewydolnością serca: 65% pacjentów objętych badaniem EPHE-SUS w momencie randomizacji było w stadium II według klasyfikacji Killipa-Kimballa, a średnia wyjściowa frakcja wyrzutowa w tym badaniu wynosiła 33%. Roczna śmiertelność wśród chorych przyjmujących placebo była prawie o połowę niższa w badaniu EPHE-SUS (13,6%) niż w badaniu RALES (25%). Ponadto zdecydowaną większość pacjentów objętych badaniem EPHE-SUS leczono optymalnie, podając między innymi β -adrenolityki, które stosowano u 75% chorych, natomiast w badaniu RALES leki β -adrenolityczne przyjmowało jedynie 11% pacjentów. Wymienione wyżej różnice sprawiają, że nie jest możliwe bezpośrednie porównanie eplerenonu ze spironolaktonem na podstawie wyników badań EPHE-SUS i RALES. Co więcej, wydaje się, że korzyści ze stosowania eplerenonu w świeżym zawałe serca mogą wynikać między innymi z hamowania pozagenomowych mechanizmów działania aldosteronu (np. takich jak, opisane wyżej, zmniejszanie przepływu wieńcowego oraz nasilanie zaburzeń kurczliwości i zaburzeń metabolicznych w niedokrwionym mięśniu sercowym), na które spironolakton nie wpływa. Należy również pamiętać o istnieniu różnic w dynamice i poziomie aktywacji neurohormonalnej (układu współczulnego, układu RAA) między chorymi z przewlekłą niewydolnością krążenia a pacjentami ze świeżym zawałem serca [55]. Możliwe jest także, że pewną rolę w patogenezie ostrych zepołów wieńcowych odgrywają zmiany stężeń hormonów płciowych [78]. Wykazano na przykład, że obniżenie stężenia testosteronu u mężczyzn w ostrej fazie zawału serca wiąże się ze wzrostem aktywności PAI-1 i spadkiem aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*) [79]. Nieznane są obecnie kliniczne implikacje tych obserwacji; nie wiadomo również, jakie znaczenie ma w tym kontekście antagonizm spironolaktonu względem receptorów androgenowych. Podsumowując, mimo że według wytycznych europejskich wskazania do stosowania spironolaktonu i eplerenonu są takie same, w świetle przeprowadzonych badań klinicznych i doświadczalnych wydaje się, że leki te nie są równoważne w określonych sytuacjach klinicznych. Skuteczność spironolaktonu wykazano w populacji pacjentów z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością serca, a eplerenonu — u chorych z pozawałową dysfunkcją lewej komory.

Obecnie toczy się badanie *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure* (EMPHASIS-HF), którego celem jest ocena skuteczności eplerenonu dołączanego do standardowego leczenia w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą skurczową niewydolnością serca w klasie II według NYHA. Badanie to ma się zakończyć w 2011 roku.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE EPLERENONU

Eplerenon powoduje zależny od dawki wzrost stężenia potasu we krwi. W badaniu klinicznym, w którym bezpośrednio porównywano obu antagonistów aldosteronu, spironolakton powodował istotnie większy wzrost stężenia potasu we krwi niż eplerenon [53]. Wydaje się, że za zwiększenie ryzyka hiperkaliemii w trakcie stosowania spironolaktonu może odpowiadać obecność aktywnych metabolitów spironolaktonu o długim okresie półtrwania [80]. Natomiast większe prawdopodobieństwo wystąpienia poważnej hiperkaliemii (ze stężeniem potasu > 6 mmol/l) u pacjentów otrzymujących eplerenon w badaniu EPHE-SUS, w porównaniu z chorymi stosującymi spironolakton w badaniu RALES, mogło wynikać ze znacznie częstszego stosowania β -adrenolityków w populacji badania EPHE-SUS (*patrz* tab. 2) [74, 75].

Z uwagi na swoją selektywność względem receptorów mineralokortykoidowych eplerenon praktycznie nie wykazuje charakterystycznych dla spironolaktonu działań niepożądanych, takich jak ginekomastia, zaburzenia libido, impotencja czy zaburzenia miesiączkowania. W badaniu EPHE-SUS częstość ginekomastii u mężczyzn stosujących eplerenon była niższa niż w grupie przyjmującej placebo [75]. Dla porównania, częstość ginekomastii i/lub mastalgii u mężczyzn otrzymujących spironolakton w badaniu RALES wynosiła 10% (*patrz* ryc. 3), a w innym badaniu, w którym stosowano spironolakton w dawkach większych lub równych 150 mg na dobę, sięgała 52% [74, 81]. Działania niepożądane spironolaktonu prowadzą do częstszego niż w przypadku innych leków hipotensyjnych zaprzestawania leczenia przez pacjentów [82]. Warto także pamiętać, że niedobór androgenów u mężczyzn wiąże się nie tylko z zaburzeniami funkcji seksualnych, ale także ze zmniejszeniem masy mięśniowej, zwiększeniem ryzyka osteoporozy, zespołu metabolicznego, otyłości, cukrzycy typu 2, miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego oraz depresji, co wskazuje na potencjalne niekorzystne konsekwencje leczenia spironolaktonem, związane z jego antyandrogennym efektem działania [83].



Rycina 3. Częstość ginekomastii i/lub mastalgii u mężczyzn w badaniach *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) i *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHEBUS) [74, 75]

W przeciwieństwie do spironolaktonu eplerenon pozbawiony jest również takich działań niepożądanych, jak agranulocytoza czy opisywany w badaniach doświadczalnych udział w kancerogenezie [84, 85].

PODSUMOWANIE

Pierwszy selektywny antagonistą aldosteronu dostępny na rynkach farmaceutycznych (eplerenon) to istotny postęp farmakoterapii kardiologicznej. Niselektyność jego poprzednika, spironolaktonu, względem receptora dla mineralokortykoidów stanowi niedoceniany i nie-uświadamiany wśród lekarzy praktyków problem kliniczny. Spironolakton, wpływając również na receptory dla testosteronu i dihydroepiandrosteronu (DHEA, *dihydroepiandrosterone*), może istotnie pogłębiać zespół niedoboru testosteronu, obecny wyjściowo, na przykład u wielu mężczyzn z niewydolnością serca. Spironolakton, w odróżnieniu od eplerenonu, zwiększa również aktywność aromatazy, pobudzając dodatkowo konwersję testosteronu do estradiolu [86].

Niestety, organy decyzyjne w Polsce nie znalazły dotąd uzasadnienia dla refundowania nowszego, pozbawionego działań niepożądanych, antagonisty aldosteronu — eplerenonu. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) i jej bliżej nieznanymi, anonimowymi ekspertami, wydali niedawno negatywną opinię odnośnie do refundowania eplerenonu, uznając zapewne, że taniej jest nadal poda-

wać spironolakton [87]. Abstrahując od braku podstaw dla takiej decyzji w kategoriach czysto kardiologicznej *evidence-based medicine* (np. w przypadku eplerenonu przeprowadzono badanie EPHEBUS wskazujące na zmniejszenie ryzyka zgonu, a zwłaszcza nagłego zgonu sercowego po zawale serca u osób z uszkodzoną lewą komorą [76]; w odniesieniu do spironolaktonu takich badań w tej populacji nie ma), skazano tym samym tysiące polskich pacjentów na przykre działania niepożądane, odmawiając im prawa do nowoczesnej, bezpieczniejszej terapii.

Ekspertom AOTM umknęła zapewne, toczona blisko 6 lat temu, dyskusja autorytetów kardiologicznych na łamach *New England Journal of Medicine*, w której jednoznacznie zaprzeczono możliwości ekstrapolacji wyników badania EPHEBUS dotyczącego eplerenonu na zupełnie inną populację osób objętych badaniem RALES, leczonych spironolaktonem [88]. Mogła ich odstraszyć cena preparatu, chociaż i ona nie jest zapewne wygórowana w stosunku do kosztów ponoszonych na diagnostykę i terapię schorzeń wywołanych i zaostrzonych przez spironolakton. Ale i ten problem można by rozwiązać, ściśle ograniczając wskazania refundacyjne eplerenonu dla osób dotychczas przyjmujących spironolakton. Jednak tego wysiłku AOTM nie podjęła. To, czego nie można wybaczyć ekspertom AOTM, to fakt niedocenywania istotnej różnicy między dwoma lekami — spironolaktonem i eplerenonem — i potraktowanie ich jako zamienników. Różnice te przypomniano w powyższym artykule.

Być może, na zmianę decyzji AOTM mogłyby wpłynąć dane epidemiologiczne, ukazujące jak wiele osób w Polsce po zawale serca nie stosuje lub przerywa stosowanie spironolaktonu mimo wskazań klinicznych, z uwagi na działania niepożądane. Aby takie dane uzyskać, autorzy, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (WUM), rozpoczęli ogólnopolskie badanie ankietowe wśród lekarzy i pacjentów, które, być może, odpowie na te pytania. Losowo wybrani pacjenci i ich odpowiedzi, a także dane uzyskane z ankiet lekarskich, zostaną zweryfikowane na podstawie obiektywnej bazy — Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych. Badanie koordynuje I Katedra i Klinika Kardiologii WUM, a zaproszeni do niego zostali ordynatorzy wielu zaprzyjaźnionych z autorami ośrodków kardiologicznych.

Jeżeli zechcielibyście Państwo wziąć udział w takim badaniu, a dotąd nie zostali Państwo zaproszeni — prosimy o kontakt z naszym ośrodkiem.

DEKLARACJA KONFLIKTU INTERESÓW

Krzysztof J. Filipiak — udział w charakterze wykładowcy w sympoziach satelitarnych producenta eplerenonu (INSPIRA®), firmy Pfizer, odbywanych w trakcie wprowadzania leku do obrotu w Polsce, między innymi w trakcie dorocznego zjazdu Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz I Konferencji Edukacyjnej „Kardiologii po Dyplomie” w 2008 roku.

Agnieszka Kapłon-Cieślicka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. i wsp. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
- Struthers A.D. Aldosterone escape during ACE-inhibitor therapy in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 103–106.
- Jorde U.P., Vittorio T., Katz S.D. i wsp. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 1055–1057.
- McMahon E.G. Eplerenone, a new selective aldosterone blocker. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 1065–1075.
- Weber K.T. Mechanisms of disease: aldosterone in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1689–1697.
- Funder J.W. Mineralocorticoid receptors: distribution and activation. *Heart Fail. Rev.* 2005; 10: 15–22.
- Rocha R., Funder J.W. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 970: 89–100.
- Gómez Sánchez E.P. What is the role of the central nervous system in mineralocorticoid hypertension? *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 374–381.
- Lombes M., Alfaidy N., Eugene E. i wsp. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation* 1995; 92: 175–182.
- Takeda Y., Miyamori I., Inaba S. i wsp. Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 45–48.
- Huang B.S., Cheung W.J., Wang H. i wsp. Activation of brain renin-angiotensin-aldosterone system by central sodium in Wistar rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291: H1109–H1117.
- Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T. i wsp. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 1995; 25: 170–173.
- Silvestre J.S., Heymes C., Oubénaïssa A. i wsp. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99: 2694–2701.
- Struthers A.D. Aldosterone blockade in cardiovascular disease. *Heart* 2004; 90: 1229–1234.
- Maron B.A., Leopold J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists and endothelial function. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2008; 9: 963–969.
- Schäfer A., Fraccarollo D., Hildemann S. i wsp. Inhibition of platelet activation in congestive heart failure by aldosterone receptor antagonism and ACE inhibition. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 1024–1030.
- Usalan C., Buyukhatipoglu H. A dynamic comparative study concerning the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and aldosterone receptor blockers on the fibrinolytic system. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2008; 14: 203–209.
- Stankiewicz A., Gromotowicz A., Szemraj J. i wsp. Acute aldosterone infusion enhances thrombosis development in normotensive rats. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 697–699.
- Monahan K.D., Leuenberger U.A., Ray C.A. Aldosterone impairs baroreflex sensitivity in healthy adults. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: H190–H197.
- Brown N.J., Nakamura S., Ma L. i wsp. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int.* 2000; 58: 1219–1227.
- Kiyomoto H., Rafiq K., Mostofa M., Nishiyama A. Possible underlying mechanisms responsible for aldosterone and mineralocorticoid receptor-dependent renal injury. *J. Pharmacol. Sci.* 2008; 108: 399–405.
- Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E. i wsp. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Res. Cardiol.* 1993; 88: 107–124.
- Young M., Head G., Funder J.W. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: E657–E662.
- Robert V., Silvestre J.S., Charlemagne D. i wsp. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. *Hypertension* 1995; 26: 971–978.
- Brilla C.G., Zhou G., Matsubara L., Weber K.T. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994; 26: 809–820.
- Fullerton M.J., Funder J.W. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28: 1863–1867.
- Brown N.J., Vaughan D.E., Fogo A.B. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury. *J. Nephrol.* 2002; 15: 230–235.
- Loskutoff D.J., Quigley J.P. PAI-1, fibrosis, and the elusive provisional fibrin matrix. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 1441–1443.
- Rocha R., Stier C.T. Jr, Kifor I. i wsp. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871–3878.
- Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. i wsp. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H1802–H1810.
- Vaughan D.E., Lamas G.A., Pfeffer M.A. Role of left ventricular dysfunction in selective neurohumoral activation in the recovery phase of anterior wall acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 529–532.
- Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmson L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730–1736.
- Beygui F., Collet J.P., Benoit J.J. i wsp. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 2604–2610.
- Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 469–477.
- Fejes-Toth G., Pearce D., Naray-Fejes-Toth A. Subcellular localization of mineralocorticoid receptors in living cells: effects of receptor agonists and antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 2973–2978.
- Chai W., Garrelts I.M., de Vries R. i wsp. Nongenomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. *Hypertension* 2005; 46: 701–706.
- Fujita M., Minamino T., Asanuma H. i wsp. Aldosterone nongenomically worsens ischemia via protein kinase C-dependent pathways in hypoperfused canine hearts. *Hypertension* 2005; 46: 113–117.
- Christ M., Eisen C., Aktas J. i wsp. The inositol-1,4,5-trisphosphate system is involved in rapid effects of aldosterone in human mononuclear leukocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 1452–1457.
- Christ M., Meyer C., Sippel K., Wehling M. Rapid aldosterone signaling in vascular smooth muscle cells: involvement of phospholipase C, diacylglycerol and protein kinase C alpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 213: 123–1239.
- Wehling M., Neylon C.B., Fullerton M. i wsp. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1995; 76: 973–979.
- Christ M., Günther A., Heck M. i wsp. Aldosterone, not estradiol, is the physiological agonist for rapid increases in cAMP in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 99: 1485–1491.
- Miyata Y., Muto S., Kusano E. Mechanisms for nongenomic and genomic effects of aldosterone on Na⁺/H⁺ exchange in vascular smooth muscle cells. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2237–2250.
- Romagnoli P., Rossi F., Guerrini L. i wsp. Aldosterone induces contraction of the resistance arteries in man. *Atherosclerosis* 2003; 166: 345–349.
- Funder J.W. Minireview: aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. *Endocrinology* 2006; 147: 5564–5567.

45. Chai W., Garrelds I.M., Arulmani U. i wsp. Genomic and nongenomic effects of aldosterone in the rat heart: why is spironolactone cardioprotective? *Br. J. Pharmacol.* 2005; 145: 664–671.
46. Schmidt B.M., Oehmer S., Delles C. i wsp. Rapid nongenomic effects of aldosterone on human forearm vasculature. *Hypertension* 2003; 42: 156–160.
47. Schmidt B.M., Sammer U., Fleischmann I. i wsp. Rapid nongenomic effects of aldosterone on the renal vasculature in humans. *Hypertension* 2006; 47: 650–655.
48. Alzamora R., Marusic E.T., Gonzalez M., Michea L. Nongenomic effect of aldosterone on Na^+ , K^+ -adenosine triphosphatase in arterial vessels. *Endocrinology* 2003; 144: 1266–1272.
49. Alzamora R., Michea L., Marusic E.T. Role of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase in nongenomic aldosterone effects in human arteries. *Hypertension* 2000; 35: 1099–1104.
50. Ward M.R., Kanellakis P., Ramsey D. i wsp. Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation* 2001; 104: 467–472.
51. Michea L., Delpiano A.M., Hitschfeld C. i wsp. Eplerenone blocks nongenomic effects of aldosterone on the Na^+/H^+ exchanger, intracellular Ca^{2+} levels, and vasoconstriction in mesenteric resistance vessels. *Endocrinology* 2005; 146: 973–980.
52. de Gasparo M., Joss U., Ramjoue H.P. i wsp. Three new epoxy-spironolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987; 240: 650–656.
53. Weinberger M.H., Roniker B., Krause S.L., Weiss R.J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 709–716.
54. Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 217: 27–31.
55. Struthers A., Krum H., Williams G.H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin. Cardiol.* 2008; 31: 153–158.
56. Overdiek H.W., Merkus F.W. The metabolism and biopharmaceutics of spironolactone in man. *Rev. Drug Metab. Drug Interact.* 1987; 5: 273–302.
57. Cook C.S., Berry L.M., Kim D.H. i wsp. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metab. Dispos.* 2002; 30: 1344–1351.
58. Englund G., Hallberg P., Artursson P. i wsp. Association between the number of coadministered P-glycoprotein inhibitors and serum digoxin levels in patients on therapeutic drug monitoring. *BMC Med.* 2004; 2: 8.
59. Steimer W., Muller C., Eber B. Digoxin assays: frequent, substantial, and potentially dangerous interference by spironolactone, canrenone, and other steroids. *Clin. Chem.* 2002; 48: 507–516.
60. Krum H., Nolly H., Workman D. i wsp. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117–123.
61. Flack J.M., Oparil S., Pratt J.H. i wsp. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1148–1155.
62. Weinberger M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27: 481–490.
63. White W.B., Duprez D., St. Hillaire R. i wsp. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–1026.
64. Williams G.H., Burgess E., Kolloch R.E. i wsp. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 990–996.
65. Brown N.J. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation* 2003; 107: 2512–2518.
66. Epstein M., Williams G.H., Weinberger M. i wsp. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 940–951.
67. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. i wsp. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. The 4E-Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation* 2003; 108: 1831–1838.
68. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.
69. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. i wsp. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; 112: e154–e235.
70. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
71. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. i wsp. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 296–329.
72. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1598–1660.
73. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. i wsp. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: e148–e304.
74. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
75. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
76. Pitt B., White H., Nicolau J. i wsp. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 425–431.
77. Zannad F., Adamopoulos C., Fay R. i wsp. How early should eplerenone be initiated in acute myocardial infarction complicated by heart failure? An analysis of early vs late initiation in the EPHEsus trial. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 52.
78. Mohamad M.J., Mohammad M.A., Karayyem M. i wsp. Serum levels of sex hormones in men with acute myocardial infarction. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2007; 28: 182–186.
79. Pugh P.J., Channer K.S., Parry H. i wsp. Bio-available testosterone levels fall acutely following myocardial infarction in men: association with fibrinolytic factors. *Endocr. Res.* 2002; 28: 161–173.
80. Sica D.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail. Rev.* 2005; 10: 23–29.
81. de Gasparo M., Whitebread S.E., Preiswerk G. i wsp. Antialdosterones: incidence and prevention of sexual side effects. *J. Steroid. Biochem.* 1989; 32: 223–227.
82. Burke T.A., Sturkenboom M.C., Shou-enb L. i wsp. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J. Hypertension* 2006; 24: 1201.
83. Yeap B.B. Testosterone and ill-health in aging men. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2009; 5: 113–121.
84. Hsiao S.H., Lin Y.J., Hsu M.Y., Wu T.J. Spironolactone-induced agranulocytosis: a case report. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2003; 19: 574–578.
85. Whiting A.M., Pérgola P.E., Sang J.L., Talbert R.L. Spironolactone-induced agranulocytosis. *Ann. Pharmacother.* 1997; 31: 582–585.
86. Filipiak K.J. Czy możemy ograniczyć jatrogeny zespół niedoboru testosteronu wśród pacjentów kardiologicznych? *Kardiologia po Dyplomie* 2009 [w druku].
87. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Uchwała nr 18/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych eplerenonu (Inspra®) w leczeniu pozawałowej niewydolności serca. www.aotm.gov.pl
88. Jessup M. Aldosterone blockade on heart failure — editorial to EPHEsus trial results. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1380–1382.