

Neurohormony a niewydolność serca — znaczenie aldosteronu

Khatanji Odedra¹ i Albert Ferro²

¹Faculty of Medicine and Cardiovascular Division, GKT, Scholl of Medicine,
King's College London, Londyn, Wielka Brytania

²Department of Clinical Pharmacology, GKT School of Medicine,
King's College London, Londyn, Wielka Brytania

Przedrukowano za zgodą z: *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 7: 835–846

Streszczenie

Niewydolność serca jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności z powodów sercowo-naczyniowych, a częstość jej występowania wzrasta. Patofizjologia niewydolności serca jest wieloczynnikowa; w ostatnich badaniach sugerowano, że aldosteron znacząco oraz niezależnie wpływa na rozwój tej choroby. Nowe dowody sugerują, że aldosteron wywiera także działanie niezależne od nerek. Łączy się on z receptorem dla mineralokortykoidów, bezpośrednio działając na mięsień sercowy oraz na naczynia, wywołując szkodliwe procesy, takie jak hipertrofia, martwica, włóknienie oraz zaburzenia czynności śródbłonna. Potwierdzono wpływ wszystkich tych procesów na patofizjologię niewydolności serca. Czynniki będące antagonistami receptorów dla mineralokortykoidów stały się więc nowym paradygmatem w terapii niewydolności serca. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań potwierdziły korzystny wpływ, jaki czynniki te wywierają na zachorowalność i umieralność u pacjentów z przewlekłą objawową niewydolnością serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 411–424)

Słowa kluczowe: niewydolność serca, aldosteron, mineralokortykoid, mięsień sercowy, neurohormony, hipertrofia, martwica, włóknienie, zaburzenia czynności śródbłonna

Wstęp

Niewydolność serca jest główną przyczyną zachorowalności i umieralności w Wielkiej Brytanii, będąc każdego roku przyczyną ponad 200 000 hos-

pitaliacji (5% wszystkich przyjęć osób dorosłych). Rocznie w Wielkiej Brytanii rozpoznaje się 1–5 nowych przypadków niewydolności serca na 1000 mieszkańców (0,15–0,5%). Częstość występowania schorzenia podwaja się wraz z każdą dekadą życia po ukończeniu 45. rż. i osiąga poziom 3% u osób w wieku 85–94 lat [1]. Częstość występowania niewydolności serca wykazuje tendencję wzrastającą, co częściowo wynika z takich czynników, jak starzenie się populacji oraz skuteczniejsze leczenie ostrego zawału serca, wpływających nie tylko na większą przeżywalność pacjentów, ale także na zwiększenie liczby osób żyjących z upośledzoną czynnością mięśnia sercowego.

Adres do korespondencji: Dr Albert Ferro
Department of Clinical Pharmacology, GKT School of Medicine
2.38A New Hunts House, King's College London
Guy's Hospital Campus, London Bridge, London SE1 1UL, UK
tel. (+44) 20 7848 6233, faks (+44) 20 7848 6220
e-mail: albert.ferro@kcl.ac.uk

Patofizjologia niewydolności serca

Przewlekłej niewydolności serca nie da się zdefiniować w jeden powszechnie przyjęty sposób, co znacząco wskazuje na złożony, wieloczynnikowy charakter tej choroby. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zdefiniowało przewlekłą niewydolność serca jako zespół charakterystycznych objawów (zazwyczaj odczucie braku tchu lub zmęczenia podczas spoczynku bądź wysiłku albo obrzęki podudzi) występujących wraz z obiektywnymi dowodami zaburzeń czynności serca w spoczynku [2]. Odpowiedź kliniczna na celowane leczenie niewydolności serca nie wystarcza, by postawić diagnozę. U pacjentów poddanych takiej terapii zazwyczaj powinno nastąpić choćby niewielkie zmniejszenie objawów mimo oczekiwanego stosunkowo szybkiego ich ustąpienia (np. po podaniu diuretyków) w odpowiedzi na to leczenie.

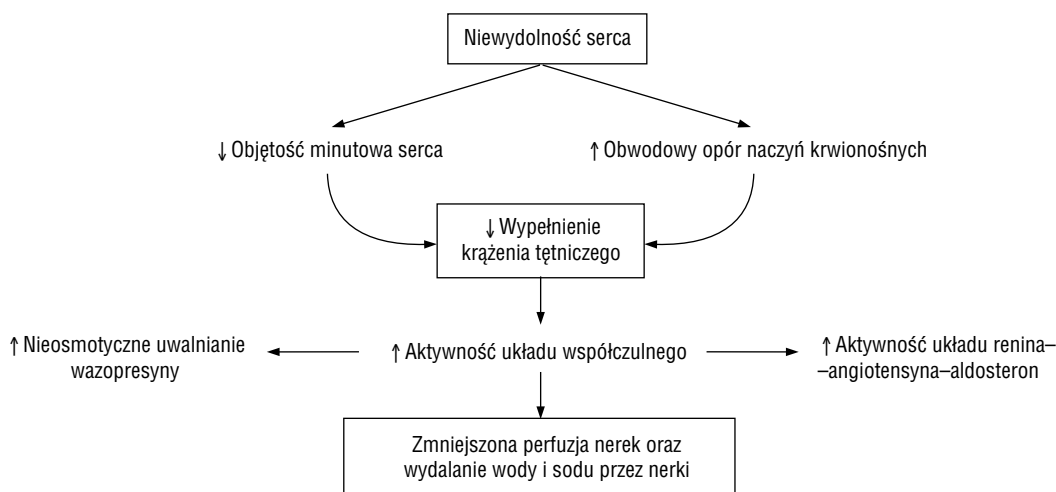
Istotne zdarzenie, takie jak zawał serca, prowadzi do nagłego zmniejszenia kurczliwości tego narządu. Kurczliwość serca może też stopniowo się zmniejszać, na przykład wskutek zastawkowej wady serca, nadciśnienia lub kardiomiopatii rozstrzeniowej. Krzywa Starlinga obrazująca siłę skurczu mięśnia sercowego ulega obniżeniu, prowadząc do stanu, w którym w celu uzyskania odpowiedniej perfuzji należy zwiększyć ciśnienie napełniania komór serca, zwiększając jednocześnie ciśnienie końcowo-rozkurczowe.

W przypadku osłabienia czynności lewej komory aktywacji ulegają mechanizmy adaptacyjne. Jeden z nich, układ neurohormonalny, dokładnie omówiono, łącznie z podkreśleniem znaczenia układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*).

Neurohormonalna odpowiedź adaptacyjna

Podczas ostrej fazy niewydolności serca ulega aktywacji układ neurohormonalny (ryc. 1). Pierwszą reakcją w niewydolności serca jest aktywacja współczulnego układu nerwowego skutkująca dodatnim efektem ino- i chronotropowym, co z kolei prowadzi do wzrostu objętości minutowej serca. Skurcz naczyń żylnych dodatkowo zwiększa objętość minutową serca. Jest to efekt zmniejszenia przepływu krwi przez nerki, które skutkuje aktywacją układu RAA i prowadzi do zwiększenia objętości krwi. Wzrost objętości krwi pomaga zachować objętość minutową serca poprzez zwiększenie obciążenia wstępnego (*preload*). Ponadto sama aktywacja układu współczulnego wystarcza do aktywacji układu RAA.

W aspekcie ewolucyjnym tego typu mechanizm sprzyjałby przetrwaniu w środowisku naturalnym, na przykład w sytuacji nagłej utraty krwi lub płynów ustrojowych wskutek krwawienia, biegunki bądź wymiotów. Dlatego aktywacja szlaków neurohormonalnych mogłaby ułatwić zachowanie stabilności hemodynamicznej w przypadku nagłych zdarzeń. Jednak długoterminowo te mechanizmy są niekorzystne, gdyż powodują postępujące pogorszenie się funkcji serca, co prowadzi do stanu, w którym serce nie jest zdolne utrzymać objętości minutowej odpowiedniej do zachowania prawidłowej perfuzji tkankowej. Stan ten określa się jako „zdekompensowaną” niewydolność serca. Możliwe, że ostre mechanizmy kompensacyjne działające długoterminowo (faza przewlekła) paradoksalnie utrudniają adaptację oraz negatywnie wpływają na rozwój niewydolności serca. Aktywacja układu współczulnego



Rycina 1. Mechanizmy, poprzez które niewydolność serca powoduje aktywację skurczu naczyń w odpowiedzi na działanie neurohormonów oraz retencję wody i sodu przez nerki (przedrukowano za zgodą z [24])

prowadzi do skurczu tętniczek, co powoduje odpowiedni wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Wzrost obciążenia następczego (*afterload*) zmusza serce do większego wysiłku, co prowadzi do zwiększonego zużycia tlenu, a długoterminowo — do upośledzenia czynności serca. Aktywacja układu RAA powoduje zwiększenie objętości krwi oraz skurcz naczyń, prowadząc jednocześnie do wzrostu ciśnienia tętniczego, powstawania obrzęków oraz zwiększonego obciążenia serca.

Ostatnio wykazano, że peptydy natriuretyczne odgrywają istotną rolę modulującą w patofizjologii niewydolności serca. W przeciwieństwie do efektów aktywacji układu współczulnego lub układu RAA, ich działanie jest korzystne [3, 4]. Peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) jest produkowany przez komory serca w odpowiedzi na wzrost obciążenia ciśnieniem i objętością, podobnie jak przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*) jest syntetyzowany w odpowiedzi na rozciągnięcie przedsionków. Oba peptydy obniżają obciążenie wstępne (*preload*) i obciążenie następcze (*afterload*) w prawidłowych oraz w niewydolnych sercach. Krótkotrwale zmniejszają objętość krwi poprzez sekwestrację osocza, a długotrwale — przez pobudzenie wydalania nerkowego sodu i wody oraz przez wielopoziomowe antagonizowanie działania układu RAA. Antagonizują także dodatni wpływ, jaki wywiera angiotensyna II na przerost mięśnia sercowego. Stężenia endogennego BNP są znacząco podwyższone u pacjentów z ostrą niewydolnością serca, co może wpływać na obniżenie napięcia naczyń oraz zmniejszenie objętości krwi, polepszenie hemodynamiki nerkowej oraz funkcji cewek nerkowych, przeciwdziałając skutkom aktywacji układu współczulnego i układu RAA. Dożylny wlew nesiritidu — rekombinowanej postaci endogennego ludzkiego BNP — kilkakrotnie zwiększa stężenie BNP w układzie krążenia, a w badaniach klinicznych u pacjentów z ostrą zdekompensowaną niewydolnością serca dowiedziono, że nesiritid szybko zmniejsza objawy kliniczne oraz redukuje umieralność.

Układ RAA w niewydolności serca

Niewydolność serca prowadzi do patofizjologicznego stanu, w którym poszczególne narządy wewnętrzne rywalizują między sobą o zmniejszony ustrojowy przepływ krwi. Każdy dodatkowy wzrost zapotrzebowania na krew, obciążający i tak już przeciążony układ krążenia, pogłębia ten stan. Dzieje się tak na przykład podczas wysiłku, gdy rozszerzenie naczyń tętniczych w mięśniach szkieletowych powoduje zmniejszenie przepływu krwi

przez nerki, który u zdrowego dorosłego pacjenta wynosi 25% objętości minutowej serca [5].

Układ RAA odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej przez nerki. Renina jest wydzielana przez komórki ziarniste nerek wyściełające tętniczki doprowadzające oraz przez sąsiadujące komórki płamki gęstej znajdujące się w cewce dalszej. Renina katalizuje produkcję angiotensyny I z angiotensynogenu (produkowanego w wątrobie) poprzez odłączenie od niego 4 aminokwasów. Chemicznie nieaktywny decapeptyd, angiotensyna I, ulega przemianie w biologicznie aktywny produkt, angiotensynę II, poprzez działanie enzymu konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) zlokalizowanego na błonie komórkowej komórek śródbłonna. Ponadto obecnie wiadomo, że angiotensyna II może powstać także poprzez działanie innych mechanizmów, w których nie pośredniczy ACE.

Angiotensyna II cechuje się wieloma ważnymi działaniami fizjologicznymi, które są niezbędne w utrzymaniu prawidłowej homeostazy w układzie krążenia. Wiąże się ona zarówno z receptorem dla angiotensyny II typu 1 (AT₁), jak i typu 2 (AT₂), przy czym działanie wywierane poprzez receptor AT₁ jest dominujące. Pobudza ono skurcz tętniczek w obrębie układu krążenia oraz wpływa na resorpcję zwrotną sodu w kanalikach proksymalnych nefronu. Kolejną ważną funkcją angiotensyny II jest pobudzenie kory nadnerczy do produkcji aldosteronu, który z kolei wzmacnia resorpcję sodu w kanalikach dystalnych.

Wydzielanie reniny jest zmniejszone, gdy poziomy wody i sodu w organizmie są w zakresie wartości prawidłowych. Dlatego gdy dochodzi do utraty wody i sodu, renina jest wydzielana w większej ilości [6]. Wydzielanie reniny zależy też od zmian w perfuzji nerek; przy zmniejszonej perfuzji wydzielanie reniny maleje. Angiotensyna II poprzez hamowanie wydzielania reniny także odgrywa kluczową rolę w regulacji układu RAA, stanowiąc mechanizm kontrolny układu RAA o charakterze ujemnego sprzężenia zwrotnego.

Jednak w przypadkach, gdy utrzymują się podwyższone stężenia angiotensyny II i aldosteronu, mimo braku utraty wody lub sodu, zwiększona aktywność układu RAA jest zjawiskiem niepożądanym i patologicznym. Dzieje się tak w przypadku niewydolności serca, gdy silne pobudzenie układu RAA przewyższa zdolność peptydów natriuretycznych wydzielanych przez rozciągnięty mięsień sercowy (wskutek hiperwolemii) do utrzymania prawidłowej wolemii oraz działania mechanizmów kompensacyjnych [6]. Patologicznych następstw aktywacji

układu RAA jest znacznie więcej; także wiele innych czynników prowadzących do rozwoju niewydolności serca, niezależnie od ich wpływu na objętość serca wiąże się z działaniem angiotensyny II i aldosteronu. Czynniki te omówiono w dalszej części pracy.

Terapia konwencjonalna niewydolności serca

Z wcześniej wymienionych przyczyn wynika, że nadmierne pobudzenie układu RAA wpływa na rozwój patologicznego stanu obserwowanego w niewydolności serca. Dlatego też zidentyfikowano wiele czynników, które antagonizują układ RAA i niwelują jego szkodliwe działanie. Niektóre z tych „klasycznych” czynników stosowanych w terapii niewydolności serca omówiono poniżej, przed dokładniejszą analizą znaczącej roli aldosteronu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny oraz blokery receptora dla angiotensyny

Inhibitory ACE stanowią grupę leków, w przypadku których zdecydowanie dowiedziono, że przedłużają życie pacjentom z niewydolnością serca. Są to środki silnie rozszerzające naczynia, działające poprzez zmniejszenie produkcji angiotensyny II. Jednak w badaniu *Survival and Ventricular Enlargement* wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca po upływie roku od zawału serca zmniejsza się korzystny wpływ inhibitorów ACE na umieralność, osiągając poziomy porównywalne z działaniem placebo [7]. Dlatego mimo że leki te pozostają podstawą terapii niewydolności serca, nadal poszukuje się sposobów uzyskania poprawy, zwłaszcza w kwestii przedłużenia życia i działania przeciwojbowowego.

Poważną wadą inhibitorów ACE jest fakt, że u niedużej, lecz znaczącej grupy pacjentów powodują one powstawanie przewlekłego kaszlu. Prawdopodobnie dzieje się tak wskutek hamowania metabolizmu bradykinin. Ostatnio pojawiły się leki będące blokerami receptorów dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptors blockers*). Środki te hamują działanie angiotensyny II poprzez kompetywną blokadę receptorów AT₁, przez co nie wpływają na metabolizm bradykinin. Dlatego podczas stosowania wspomnianych leków nie obserwuje się działań niepożądanych w postaci kaszlu, jak w przypadku stosowania inhibitorów ACE. W badaniu *Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (CHARM) wykazano, że w leczeniu niewydolności serca blokowanie recep-

torów dla angiotensyny jest skuteczną alternatywą w stosunku do działania inhibitorów ACE [8].

W dwóch ostatnio przeprowadzonych badaniach klinicznych zajmowano się kontrowersyjną rolą terapii skojarzonej z użyciem inhibitorów ACE oraz ARB. W badaniu ValHeFT [9], w którym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, dotychczas leczonych inhibitorami ACE, włączono do terapii walsartan, wykazano, że taki model leczenia znacząco zmniejsza zachorowalność (łącznie kryterium oceny całkowitej umieralności lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca), pozostając jednak bez wpływu na zmniejszenie całkowitej śmiertelności. W późniejszych obserwacjach wykazano zwiększoną zachorowalność i śmiertelność w podgrupie osób leczonych łącznie walsartanem, inhibitorem ACE oraz β -blokerem. Znaczenie kliniczne tych doniesień pozostaje jednak niepewne, zwłaszcza że zauważono to dopiero po ukończeniu badania, nie ma więc pewności, czy nie był to po prostu błąd w obliczeniach statystycznych. W badaniu CHARM-added [10] wykazano znaczące (o 15%) zmniejszenie całkowitego kryterium oceny — śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca po włączeniu kandesartanu do terapii pacjentów z niewydolnością serca. Nie zaobserwowano też wzrostu zachorowalności lub śmiertelności podczas terapii kandesartanem u pacjentów przyjmujących zarówno inhibitory ACE, jak i β -blokery. Coraz powszechniej uważa się, że połączenie inhibicji ACE z blokowaniem angiotensyny jest bardziej skuteczne od samej inhibicji ACE. Nadal pozostaje nierozstrzygnięty fakt, czy jest to efekt submaksymalnej inhibicji ACE lub blokady angiotensyny, do której dochodzi, gdy każdy z tych leków jest podawany osobno w dawkach stosowanych podczas badań klinicznych.

Inhibitory reniny, które wkrótce będzie można stosować w terapii nadciśnienia, są poddawane badaniom pod kątem ich wpływu na leczenie niewydolności serca. Jednak obecnie żadne wyniki tych badań nie są dostępne.

Beta-blokery

W przeszłości uważano że, stosowanie β -blokerów w niewydolności serca nie zawsze jest korzystne. Jednak w ostatnich latach przeprowadzono dużo badań, w których dowiedziono, że wspomniane leki poprawiają hemodynamikę oraz zmniejszają śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca [11, 12], co prawdopodobnie jest spowodowane hamowaniem szkodliwych skutków długotrwałego pobudzenia układu współczulnego.

Aldosteron a niewydolność serca

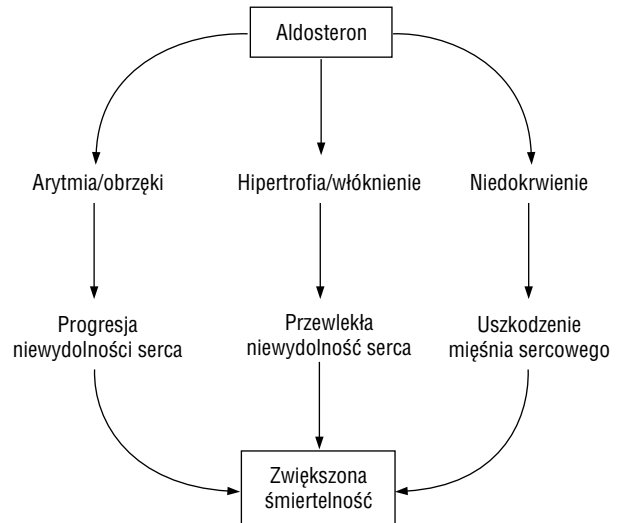
Aldosteron

Tait i wsp. [13] ponad 50 lat temu nie tylko odkryli aldosteron (z początku zwany elektrokortyną), ale wyjaśnili też jego nadnerczowe pochodzenie oraz opisali jego steroidową budowę. Kolejne odkrycie dotyczące roli aldosteronu w reabsorpcji sodu oraz równoczesnego wydalania potasu przez komórki śródłonkowe w nerkach, jelitach, gruczołach potowych i ślinowych sprawiło, że zaliczono go do grupy mineralokortykoidów. Obecnie jest znana ważna fizjologiczna rola, jaką odgrywa aldosteron w utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej w okresach zmniejszonej podaży sodu w diecie. Jest on wydzielany w odpowiedzi na liczne bodźce, a zwłaszcza na zmniejszoną perfuzję nerek związaną z zaburzeniami hemodynamicznymi. Po przyłączeniu się do wewnątrzkomórkowych receptorów dla mineralokortykoidów w kanalikach dystalnych aldosteron przemieszcza się do jądra, gdzie wywiera liczne działania, głównie pobudzając transkrypcję genów. Wynikająca z tego produkcja białek pośredniczy w odpowiedzi komórkowej, tzn. w zwiększeniu transportu sodu, poprzez aktywację oraz syntezę *de novo* śródłonkowych kanałów sodowych. To z kolei prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego sodu, co powoduje aktywację cząsteczek Na^+/K^+ ATP-azy na błonie podstawno-bocznej, które wydzielają sód z powrotem do krążenia [14].

Mimo że wpływ aldosteronu na zwiększoną retencję sodu u pacjentów z niewydolnością serca poznano już dość dawno, długo uważano, iż działanie to ustępuje u pacjentów leczonych inhibitorami ACE oraz ARB. W ostatnich latach dowiedziono jednak, że aldosteron może być szkodliwy w niewydolności serca, nawet u osób otrzymujących pełne dawki wspomnianych preparatów.

Szkodliwe działanie aldosteronu

Uznaje się, że neurohormonalne działanie aldosteronu na wiele sposobów pogarsza rokowanie u chorych z niewydolnością serca. Klasyczny mechanizm polega na nadmiernej retencji wody i sodu, czego wynikiem jest hiperwoleミア. Ponadto aldosteron powoduje wiele innych działań niepożądanych, a jego podwyższone stężenie wiąże się ze zwiększoną umieralnością [15]. Aldosteron wpływa na napięcie układu przywspółczulnego, zmniejszając zmienność akcji serca, co w przypadku niewydolności serca wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [16]. Udowodniono, że podatność aorty oraz jej głównych odgałęzień u pacjentów z niewydolnością serca jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia



Rycina 2. Działanie nerkowe i sercowo-naczyniowe aldosteronu w niewydolności serca (przedrukowano za zgodą z [39])

aldosteronu i szkodliwie wpływa na czynność mięśnia sercowego [16]. Wykazano też, że aldosteron ma właściwości proarytmogenne [17]. Ponadto przewlekłe podwyższone stężenie aldosteronu prowadzi do martwicy miocytów oraz widocznego makroskopowo bliznowacenia [18]. Dowody powyższego działania omówiono w dalszej części niniejszej pracy. Podsumowanie wpływu aldosteronu na funkcje nerkowe oraz sercowo-naczyniowe przedstawiono na rycinie 2.

Mimo że od dawna uważano, iż angiotensyna II jest głównym mediatorem zaburzeń sercowo-naczyniowych związanym z układem RAA [19], obecnie dowiedziono też znaczącej i niezależnej roli aldosteronu w rozwoju niewydolności serca [20]. W przeszłości uznawano, że to działanie aldosteronu może zostać zniwelowane poprzez zahamowanie szlaków poprzedzających jego syntezę z użyciem inhibitorów ACE i/lub ARB. Istnieją dowody na to, że w ostrych stanach faktycznie się tak dzieje [21, 22]. Jednak długotrwała terapia tymi lekami prawdopodobnie prowadzi do zjawiska zwanego „wymykaniem się” aldosteronu (*aldosterone escape*).

Zjawisko „wymykania się” aldosteronu (*aldosterone escape phenomenon*)

Inhibitory ACE oraz ARB hamują czynność angiotensyny II i teoretycznie powinny tym samym blokować produkcję aldosteronu. Jednak zaobserwowano, że długotrwałe (kilkumiesięczne) leczenie tymi preparatami prowadzi do zwiększenia stężenia aldosteronu, co określa się jako „wymykanie

się” aldosteronu. Stwierdzono istnienie wielu różnych mechanizmów mogących odpowiadać za występowanie tego zjawiska. Trzy główne z nich to:

- produkcja angiotensyny II szlakami niezależnymi od ACE;
- produkcja angiotensyny II w nieodpowiednim stopniu hamowana przez leczenie inhibitorami ACE;
- produkcja aldosteronu niezależna od angiotensyny II.

Standardowe dawki inhibitorów ACE nie w pełni hamują zależną od angiotensyny nadnerczową produkcję aldosteronu, zaś stosowanie dużych dawek tych preparatów jest ograniczone przez ryzyko pojawienia się niedociśnienia oraz niewydolności nerek [5]. Produkcję aldosteronu niezależną od angiotensyny obserwuje się także w przypadkach hiperkaliemii; być może jest ona niezbędna w prawidłowej regulacji objętości śródnaczyniowej [23]. Jest ona pobudzana przez zmniejszenie objętości przestrzeni pozanaczyniowej oraz przez hiponatremię. Ponadto w niewydolności serca dochodzi do zmniejszenia klirensu wątrobowego aldosteronu, co powoduje zwiększenie stężenia tego mineralokortykoidu we krwi. U pacjentów z niewydolnością serca następuje zmniejszenie metabolizmu aldosteronu o 25–50%, co wynika głównie ze zmniejszonego przepływu krwi przez wątrobę [24]. Uważa się także, że pozanadnerczowa produkcja aldosteronu zachodzi w licznych tkankach, czyli w mięśniu sercowym i w naczyniach krwionośnych, co omówiono w dalszej części pracy.

Ważne jest dostrzeżenie różnic między działaniem aldosteronu u pacjentów z niewydolnością serca i u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem. U osób zdrowych w odpowiedzi na duże dawki mineralokortykoidów pierwotnie następuje zwiększenie retencji sodu w nerkach, do czasu aż objętość płynu zewnątrzkomórkowego zwiększy się o 1,5–2 l. Następnie dochodzi do wstrzymania retencji, co powoduje przywrócenie równowagi sodowej i zapobiega tworzeniu się obrzęków. To zjawisko od zależnej od mineralokortykoidów retencji sodu tłumaczy, dlaczego obrzęki nie są charakterystyczną cechą pierwotnego hiperaldosteronizmu [25]. Jednak w przypadku niewydolności serca nie obserwuje się zjawiska zahamowania retencji sodu, dlatego w odpowiedzi na aldosteron następuje dalsza retencja sodu. W takich przypadkach rozpoczęcie leczenia spironolaktonem, antagonistą receptora dla mineralokortykoidów (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*), prowadzi do znaczącej natriurezy [26].

Różnice te można wyjaśnić następująco: uznaje się, że u pacjentów z niewydolnością ser-

ca zmniejszony ładunek sodu dociera do kanałów zbiorczych. Dzieje się tak, gdyż aktywność układu α -adrenergicznego oraz angiotensyna II (oba czynniki podwyższone u tych pacjentów) powodują zwiększenie transportu sodu w kanałkach proksymalnych. U pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie obserwuje się pobudzenia układu α -adrenergicznego tego typu oraz wzrostu stężenia angiotensyny II. Zmniejszony dowóz sodu do kanałków zbiorczych uważa się za ważny czynnik wyjaśniający utrzymującą się retencję sodu, zależną od aldosteronu, oraz brak zjawiska zahamowania retencji sodu u pacjentów z niewydolnością serca [24].

Produkcja aldosteronu przez serce

Pozanadnerczową produkcję aldosteronu opisał wielu badaczy, a jednym z głównych miejsc tej produkcji jest mięsień sercowy [27]. U szczurów aldosteron produkowany przez mięsień sercowy nie wpływa na stężenie aldosteronu w układzie krążenia, pełni natomiast funkcję autokrynną lub parakrynną [28]. Udowodniono, że ilość mRNA dla aldosteronu w mięśniu sercowym nie koreluje z osoczowymi stężeniami angiotensyny II, co jest kolejnym dowodem potwierdzającym tę hipotezę. Inni badacze udokumentowali pozanadnerczową produkcję mRNA dla aldosteronu przez fibroblasty komórek [29].

Konkretne dowody szkodliwego działania aldosteronu na strukturę i funkcję mięśnia sercowego u ludzi opisano w pracy Mizuno i wsp. [30]. Ta grupa badaczy w celu oznaczenia stężenia aldosteronu w 3 odrębnych klinicznie grupach pacjentów pobrała równocześnie próbki krwi z pnia aorty, żyły przedniej serca oraz zatoki wieńcowej. U osób z przewlekłą niewydolnością serca stwierdzono znaczący dodatni gradient stężenia aldosteronu w kierunku od aorty do zatoki wieńcowej. Tej prawidłowości nie zaobserwowano u pacjentów bez niewydolności serca. W badaniu tym dowiedziono więc, że aldosteron jest produkowany przez komórki mięśnia sercowego tylko w przypadku niewydolności serca. Wyniki tej pracy potwierdziły rezultaty badań Yoshimury i wsp. [31], którzy udowodnili, że ekspresja syntazy aldosteronu jest zwiększona w sercach pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w porównaniu z osobami bez tego schorzenia.

Rola aldosteronu w patofizjologii niewydolności serca

Z powyższych informacji wynika, że pojawia się coraz więcej dowodów potwierdzających tezę, iż aldosteron odgrywa ważną rolę w patofizjologii

niewydolności serca. Jednak mechanizmów, poprzez które to następuje, nadal do końca nie wyjaśniono. Poniżej omówiono dowody na niektóre z tych przypuszczalnych mechanizmów.

Hipertrofia i martwica mięśnia sercowego

Obecnie istnieją niepodważalne dowody pochodzące z badań klinicznych i prób na modelach zwierzęcych, że aldosteron negatywnie wpływa na przebudowę mięśnia sercowego, niezależnie od jego wpływu na ciśnienie tętnicze. Hayashi i wsp. [32] badali skutki wydzielania aldosteronu przez mięsień sercowy na rozwój przebudowy lewej komory po pierwszym zawale ściany przedniej. Pomiarzy stężenia aldosteronu oraz funkcji i rozmiarów mięśnia sercowego wykonano w dniu rozpoczęcia terapii oraz po miesiącu leczenia pozawałowego (inhibitorami ACE i β -blokerami). W obu z tych pomiarów większe stężenie aldosteronu stwierdzono w aortcie niż w zatoce wieńcowej, co wskazywało na ustawiczne wydzielanie aldosteronu z krążenia wieńcowego po zawale serca. W dalszej analizie wykazano, że wydzielanie aldosteronu przez mięsień sercowy w dniu rozpoczęcia terapii wprost proporcjonalnie korelowało zarówno z lewokomorowym wskaźnikiem objętości końcoworozkurczowej po miesiącu leczenia, jak i ze stężeniem w zatoce wieńcowej aminopropeptydu prokolagenu typu III (PIIINP, *procollagen III N-terminal peptide*) — markera obrotu metabolicznego kolagenem w mięśniu sercowym. Odkryto także, że stężenie PIIIPN w zatoce wieńcowej po miesiącu leczenia dodatkowo korelowało z lewokomorowym wskaźnikiem objętości końcoworozkurczowej, wskazując tym samym na obrót kolagenem jako na warunek przebudowy mięśnia sercowego. Autorzy sugerują, że po zawale serca, mimo stosowania inhibitorów ACE, utrzymuje się stałe wydzielanie sercowe aldosteronu, które z kolei pobudza obrót kolagenem, prowadząc do przebudowy komórek.

Rocha i wsp. [33] dowiedli, że u szczurów, którym podawano angiotensynę II łącznie z inhibitorem syntazy tlenu azotu L-NAME nastąpiła martwica mięśnia sercowego oraz martwica włóknikowata naczyń wieńcowych. Zmiany te można znacznie ograniczyć poprzez terapię eplerenonem (antagonista receptorów dla mineralokortykoidów), nie powodując zauważalnych zmian ciśnienia tętniczego, lub poprzez adrenalectomię. Niestety, pojawiają się one ponownie po podaniu wlewów aldosteronu. Ostatnio udowodniono, że martwica kardiomiocytów nie jest procesem wtórnym do wywołanego przez angiotensynę II wzrostu stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu [34]; nie można jej także zapobiec poprzez doustną podaż

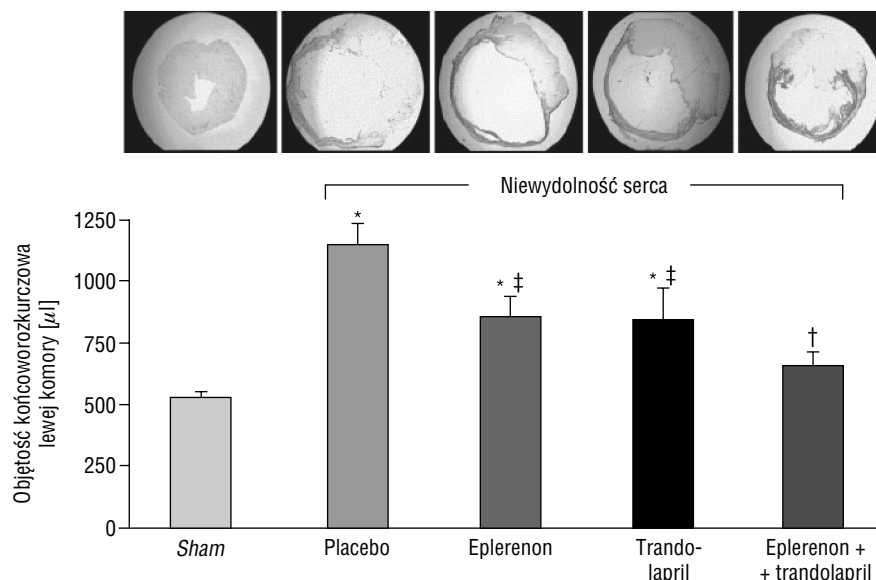
potasu [35]. Dlatego istnieją ewidentne dowody wskazujące, że aldosteron jest bezpośrednim mediatorem uszkodzenia tkanki sercowej.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach uzyskano więcej bezpośrednich dowodów na to, że aldosteron odpowiada za uszkodzenie mięśnia sercowego. De Angelis i wsp. [36] dowiedli, że 24-godzinny wlew aldosteronu w dawce 1 mg/kg u szczurów z prawidłową wartością ciśnienia tętniczego pobudza apoptozę kardiomiocytów, która często prowadzi do wtórnej martwicy. Rocha i wsp. [37] udowodnili, że eplerenon hamuje powstawanie uszkodzeń mięśnia sercowego i naczyń wieńcowych wywoływanych przez wlewy aldosteronu. Martwicze miocyty pobudzają zastępcze procesy włóknienia w mięśniu sercowym. Ten rodzaj uszkodzenia miokardium przyspiesza powstawanie dalszych zaburzeń czynności serca, powodując w następstwie zwiększone pobudzenie układu neurohormonalnego prowadzące do niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego.

Niektórzy badacze sugerowali, że aldosteron pośredniczy w procesach uszkodzenia mięśnia sercowego wywołanych przez angiotensynę II, wpływając tym samym na zwiększenie śmiertelności kardiomiocytów, hipertrofii serca, stanu zapalnego oraz odkładania się MRA w macierzy zewnątrzkomórkowej. Za te działania aldosteronu, a zwłaszcza za wywołanie włóknienia miokardium, odpowiadają liczne mechanizmy. U pacjentów z niewydolnością serca, nieuwarunkowaną pierwotną chorobą wieńcową, leczenie z użyciem preparatu z grupy MRA (spironolakton) znacząco zmniejszyło masę i objętość lewej komory w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wyłącznie inhibitory ACE [38].

Wyniki badania niedawno przeprowadzonego przez Bauersachsa [39], w którym wykorzystano szczury z ciężką niewydolnością lewokomorową po zawale serca, przedstawiono na rycinie 3. Przewlekłe leczenie z zastosowaniem eplerenonu należącego do grupy MRA polepsza ciśnienie napełniania oraz objętość lewej komory, poprawia też rozkurcz izowolumetryczny. W przetrwałych żywych komórkach mięśnia sercowego lewej komory ekspresja mRNA dla kolagenu typu I, odkładanie się kolagenu oraz ekspresja białka macierzy metaloproteiny 13 są zmniejszone [40].

Udowodniono, że eplerenon wpływa korzystnie także na przebudowę lewej komory, a działaniu temu przypisuje się udział w prewencji patologicznej hipertrofii poprzez hamowanie ekspresji genów płodowych, takich jak łańcuch ciężki β -miozyny oraz przedsionkowy peptyd natriuretyczny [40]. Ponadto wykazano, że terapia skojarzona z użyciem MRA



Rycina 3. Zahamowanie przebudowy lewej komory poprzez selektywną blokadę receptora dla aldosteronu w eksperymentalnym badaniu zawału serca. Na rycinach ukazano odpowiednie przekroje lewej komory (górny rząd) oraz objętość końcoworozkurczową lewej komory mierzoną *in vivo* u pozornie operowanych szczurów (*sham*) oraz u osobników z rozległym zawałem serca leczonych placebo, eplerenonem, trandolaprilem lub eplerenonem i trandolaprilem (przedrukowano za zgodą z [39])

i inhibitorów ACE skuteczniej zapobiegała przebudowie lewej komory oraz zaburzeniom cząsteczkowym niż monoterapia każdym z tych leków. U ludzi potwierdzono to w badaniu Hayashi i wsp. [41]. Wykazano, że u pacjentów po pierwszym zawałe przedniej ściany serca miesięczne leczenie spironolaktonem, zapoczątkowane zaraz po reperfuzji wieńcowej, korzystnie wpłynęło na przebudowę oraz funkcję lewej komory.

Włóknienie mięśnia sercowego

Dzięki badaniom dotyczącym nadciśnienia i hiperaldosteronizmu wykonanym na modelach zwierzęcych uzyskano dowody istnienia procesów włóknienia mięśnia sercowego, zarówno w obrębie przerośniętej lewej komory, jak i nieprerośniętej prawej komory [42]. Ponadto jednoczesne podawanie szczurom aldosteronu oraz produktów bogatych w sód pobudza procesy włóknienia w lewym i prawym przedsionku [43]. Udowodniono, że spironolakton, nieselektywny antagonist receptoru dla aldosteronu, zapobiega włóknieniu komór serca. Rozwój nadciśnienia oraz przerost lewej komory serca nie osłabiają tego działania [42]. Autorzy zasugerowali też, że w przypadku zastosowania diety bogatej w sód aldosteron pośredniczy w zależnym od dawki wzroście syntezy kolagenu w fibroblastach mięśnia sercowego. Stosowanie diety bogatej w sód stanowi bezwzględny warunek takiego działania, co

podkreśla fakt, że tego efektu nie obserwuje się w przypadku diety ubogiej w sód.

Delyani i wsp. [44] dowiedli, że zastosowanie eplerenonu, selektywnego blokera receptora aldosteronu, we wczesnym okresie po zawałe serca nie wpływa na procesy naprawcze w postaci odkładania się kolagenu w uszkodzonych rejonach serca ani na powiększanie się niedokrwionego obszaru mięśnia sercowego. Wspomniana grupa badaczy dowiodła także, że eplerenon zmniejsza reaktywne procesy włóknienia w żywym mięśniu sercowym szczurów z umiarkowanie ciężkim zawałem serca. Długoterminowa terapia eplerenonem, przeprowadzona na modelu psów z umiarkowanie ciężką niewydolnością serca, zmniejszyła włóknienie śródmiąższowe oraz aktywację metaloproteinaz macierzy, polepszając tym samym funkcję komórek [45].

Roli aldosteronu w sprzyjaniu rozwojowi procesów włóknienia mięśnia sercowego dowiedziano także u ludzi. Udowodniono, że u pacjentów z niewydolnością serca występuje zwiększona ekspresja mRNA dla syntazy aldosteronu w mięśniu sercowym, która wpływa na większego stopnia włóknienie miokardium oraz ciężkość przerostu lewej komory. Wyniki te wskazują na prawdopodobne działanie lokalnie syntetyzowanego aldosteronu [46]. Ponadto u pacjentów z niewydolnością serca występuje zwiększony obrót kolagenem PIIINP, który można zredukować poprzez włączenie

spironolaktonu do standardowego leczenia [47]. W badaniu tym stężenie osoczowe kolagenu w chwili rozpoczęcia próby korelowało z ryzykiem śmierci i hospitalizacji. Korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów otrzymujących spironolakton wiązały się ze zmniejszeniem osoczowego stężenia propeptydów. Wyniki tych badań sugerują, że zachorowalność jest związana z obrotem kolagenem i z procesami włóknienia, zaś spironolakton u pacjentów z niewydolnością serca może osłabiać procesy przebudowy strukturalnej. Pozostają jednak wątpliwości, dlaczego u osób z niewydolnością serca obserwuje się odmienny przebieg procesów włóknienia mięśnia sercowego, niezależnie od ciężkości pierwotnego uszkodzenia serca [48].

Nadal dokładnie nie wyjaśniono sposobu, w jaki aldosteron powoduje włóknienie mięśnia sercowego. Sugeruje się, że miejscowa produkcja aldosteronu bezpośrednio pobudza wytwarzanie kolagenu przez fibroblasty lub też prowadzi do przerostu mięśnia sercowego z następczym włóknieniem. Uważa się także, że sprzyja procesom naprawczego włóknienia po zawale serca, wtórnie do jego działania prozapalnego, nasila zaburzenia czynności śródbłonna naczyń wieńcowych, uszkodzenie naczyń oraz aktywację płytek [48]. Powyższe założenia nadal są przedmiotem badań.

Zaburzenia czynności śródbłonna i sztywnienie tętnic

Aldosteron może powodować zaburzenia czynności śródbłonna, co, jak się uważa, wiąże się z hamowaniem uwalniania tlenu azotu przez ten hormon [49]. Udowodniono też, że aldosteron pobudza nieproporcjonalny wzrost zawartości kolagenu w naczyniach oraz procesy włóknienia [50]. Czynniki te wywołują zmniejszoną podatność tętnic oraz pogarszają czynność baroreceptorów, a w rezultacie — osłabiają kontrolę współczulną funkcji sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca [22].

Dzięki badaniom przeprowadzonym na modelach zwierzęcych uzyskano dowody eksperymentalne potwierdzające, że aldosteron może powodować zaburzenia czynności śródbłonna. Po ekspozycji na wysokie stężenia mineralokortykoidów w pierścieniu aorty oraz izolowanych segmentach tętnic nerkowych zauważono zaburzenia czynności śródbłonna, a podanie spironolaktonu przywracało prawidłową funkcję śródbłonna [51]. Kolejne dowody potwierdzające zdolność aldosteronu do zaburzania czynności śródbłonna pochodzą z badań przeprowadzonych na królikach, u których wdrożono dietę promiażdżycową. U tych zwierząt po leczeniu spironolaktonem zanotowano poprawę zarówno funkcji śródbłonna,

jak i produkcji nadtlenku [52]. Kilka badań przeprowadzono także u ludzi, potwierdzając zdolność aldosteronu do wywoływania zaburzeń czynności śródbłonna w ostrych stanach [53].

Zaburzenia czynności śródbłonna stanowią efekt końcowy kilku mechanizmów patofizjologicznych. Zmniejszona produkcja tlenu azotu jest jedną z głównych przyczyn zaburzeń czynności śródbłonna; uznaje się też, że jest to jeden ze szlaków, poprzez który aldosteron wpływa na zaburzenie funkcji śródbłonna [54]. W badaniach przeprowadzonych na modelach szczurzych z niewydolnością serca udowodniono, że terapia łączona inhibitorem ACE i spironolaktonem odwraca zależną od śródbłonna osłabioną odpowiedź wazodylatacyjną, co wiąże się ze wzrostem ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu oraz zmniejszeniem wytwarzania nadtlenku w naczyniach, jak również ze zmniejszeniem ekspresji podjednostki oksydazy NADPH [55].

Virdis i wsp. [56] dowiedli, że co najmniej część z pobudzanego przez angiotensynę II wzrostu produkcji nadtlenku w naczyniach jest spowodowana działaniem aldosteronu. Udowadniając, że tworzenie nadtlenku w naczyniach może być unormowane przez leczenie spironolaktonem, badacze ci podkreślili ważną rolę aldosteronu w pobudzaniu produkcji nadtlenku w naczyniach u pacjentów z niewydolnością serca, jednocześnie potwierdzając podobne wyniki otrzymane w badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych obciążonych miażdżycą [51].

Czy istnieje związek między aldosteronem a rozwojem niewydolności serca? Dowody kliniczne

Badanie CONSENSUS

W warunkach klinicznych podwyższone stężenia osoczowe aldosteronu wiążą się z większą umieralnością, co udowodniono w badaniu neurohormonalnym CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival*). W tej próbie u pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania stężenie aldosteronu miało wartość powyżej wartości średniej, po 6 miesiącach od rozpoczęcia próby zaobserwowano znacząco wyższą śmiertelność niż u osób z wynikami poniżej wartości średniej (55% vs. 32%; $p < 0,001$). Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem aldosteronu poniżej średniej terapia inhibitorami ACE z użyciem enalaprilu nie powodowała korzyści w zakresie śmiertelności w porównaniu z placebo, a u osób ze stężeniem aldosteronu powyżej średnich wartości 6-miesięczną śmiertelność zdecydowanie obniżyło podawanie enalaprilu — z 55% do 20% ($p < 0,01$) [15].

Badanie RALES

Kontrolowane placebo badanie RALES (*Randomized Aldactone Evaluation*) przeprowadzono w ponad 15 krajach, na 5 kontynentach; objęto nim 195 ośrodków [57]. Do podgrup otrzymujących spironolakton lub placebo w połączeniu ze standardowym leczeniem przydzielono losowo 1663 pacjentów z objawową niewydolnością serca w klasie IV wg NYHA oraz z zaburzeniami skurczu (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$). Badanie zakończono przed czasem na wniosek rady kontrolującej wyniki badań, gdyż ogólne ryzyko śmierci wskutek zaostrzenia niewydolności serca oraz nagłej śmierci z przyczyn sercowych u pacjentów przyjmujących spironolakton zmniejszyły się o ok. 30%. Dodatkowo wykazano, że u pacjentów otrzymujących spironolakton nastąpiła znacząca poprawa funkcji czynnościowych w porównaniu z grupą kontrolną.

Ponieważ nie zaobserwowano żadnych zmian w zakresie ciśnienia tętniczego, uznano, że działanie aldosteronu nie wiązało się z obniżeniem ciśnienia układowego. Działania tego nie można także tłumaczyć wyłącznie wzrostem diurezy. W badaniu tym dowiedziono, że korzyści wynikające ze stosowania leków z grupy MRA u pacjentów z niewydolnością serca są większe niż zalety podawania inhibitorów ACE. Dzięki temu przełomowemu badaniu obecnie osoby z niewydolnością serca w IV klasie wg NYHA rutynowo otrzymują spironolakton w połączeniu z innym leczeniem.

Powyższe badanie skrytykowano za niewłaściwy dobór populacji, w której tylko 10% pacjentów leczono β -blokerami; ich korzystne działanie jest wywierane poprzez podobne mechanizmy jak w przypadku spironolaktonu. Beta-blokery w niewydolności serca hamują część współczulną odpowiedzi neurohormonalnej, zmniejszają wydzielanie reniny i jednocześnie produkcję aldosteronu. Należy więc zbadać, czy spironolakton korzystnie działa u pacjentów z ciężką niewydolnością serca przyjmujących β -blokery.

W grupie otrzymującej spironolakton 10% mężczyzn uskarżało się na ginekomastię oraz bóle piersi w porównaniu z tylko 1% badanych w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). Wskutek tego stosunkowo więcej pacjentów w grupie przyjmującej spironolakton przerwało leczenie (10 *vs.* 1; $p = 0,006$). Oba te działania niepożądane dobrze zbadano i obecnie wiadomo, że są wywołane powinowactwem spironolaktonu do receptorów dla androgenów i progesteronu. Na szczęście nie zaobserwowano różnic w częstości występowania hiperkaliemii u pacjentów w grupie przyjmującej lek ($n = 14$; 2%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($n = 10$; 1%). Mimo że w badaniu RALES nie zaobserwowano

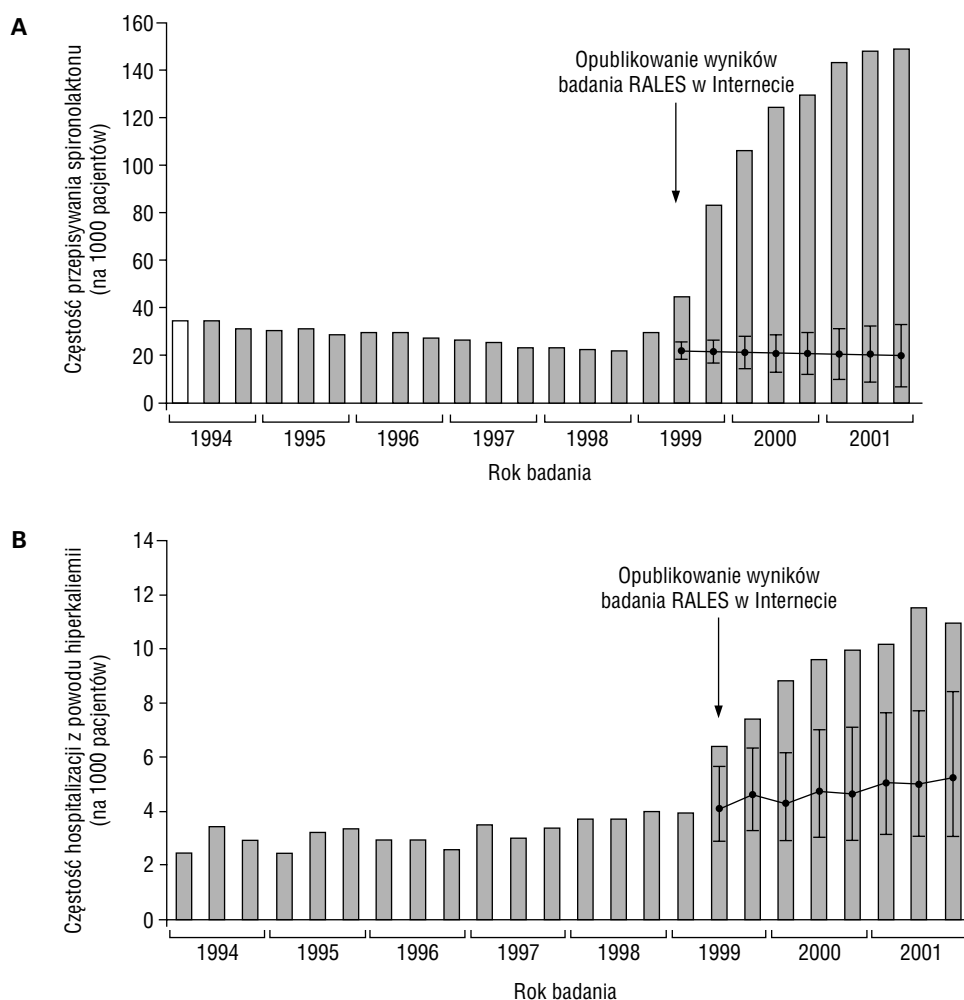
działań niepożądanych w postaci hiperkaliemii, istnieje wiele niepewności klinicznych wiążących się z tym tematem. Zaobserwowano silną zależność między częstością przepisywania spironolaktonu po opublikowaniu wyników badania RALES oraz częstością hospitalizacji z powodu hiperkaliemii [48], co przedstawiono na rycinie 4. Przypisuje się to głównie stosowaniu większych dawek spironolaktonu oraz leczeniu pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania RALES. W tej próbie klinicznej dawka spironolaktonu była niewielka (25 mg/d.), a wykluczono z niego pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami funkcji nerek. W praktyce klinicznej hiperkaliemia ma istotne znaczenie, szczególnie u osób z zaburzeniami czynności nerek, nawet niewielkiego stopnia, a zwłaszcza gdy pacjent przyjmuje inne leki oszczędzające potas (np. z grupy inhibitorów ACE i/lub ARB).

Badanie EPHEBUS

Badanie EPHEBUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival*), które przeprowadzono w odrębnej grupie pacjentów z niewydolnością serca, dotyczyło bardziej selektywnego leku z grupy MRA — eplerenonu. Do tej próby klinicznej zakwalifikowano pacjentów z ostrą niewydolnością serca po zawale serca z większą pierwotną frakcją wyrzutową lewej komory oraz przyjmujących większe dawki β -blokerów. Dlatego można uznać, że pacjenci zakwalifikowani do tego badania stanowili reprezentatywną grupę zdrowszej populacji niż osoby uczestniczące w badaniu RALES. Badanie EPHEBUS było wieloośrodkową, randomizowaną próbą kliniczną, przeprowadzoną metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowaną placebo, w której losowo przydzielono 6642 pacjentów z udokumentowanym w badaniu echokardiograficznym zmniejszeniem czynności lewej komory poniżej 40% do grupy otrzymującej przez 3–14 dni po ostrym zawale serca placebo lub eplerenon. Z badania wyłączono osoby, u których stosowanie spironolaktonu było wskazane.

W powyższym badaniu wykazano, że 24-miesięczne leczenie eplerenonem powodowało znaczące, 15-procentowe zmniejszenie relatywnego ryzyka śmierci (niezależnie od przyczyny) w porównaniu z placebo (bezwzględna umieralność: 14,4% *vs.* 16,7%; odpowiednio eplerenon *vs.* placebo). Udowodniono także, że eplerenon wpływa na zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu przewlekłej niewydolności serca o 23% oraz nawracających komplikacji sercowych — o 15%.

Eplerenon jest selektywnym MRA i w przeciwieństwie do spironolaktonu nie wiąże się w zauważalny



Rycina 4. Wpływ opublikowania wyników badania *Randomized Aldactone Evaluation* (RALES) na wzrost częstości przepisywania spironolaktonu oraz na liczbę hospitalizacji z powodu hiperkaliemii. **A.** Częstość przepisywania spironolaktonu pacjentom, których niedawno hospitalizowano z powodu niewydolności serca i podawano im inhibitory ACE. **B.** Częstość hospitalizacji z powodu hiperkaliemii (przedrukowano za zgodą z [48])

sposób z receptorami dla androgenów i progesteronu. Dlatego w badaniu EPHEsus nie zaobserwowano powikłań w postaci ginekomastii lub bólów piersi. Jednocześnie u pacjentów przydzielonych do grupy leczonej eplerenonem zauważono znaczący wzrost hiperkaliemii ($\geq 6,0$ mmol/l) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (5,5% vs. 3,9%; $p = 0,002$). Zaistniała konieczność hospitalizacji 15 pacjentów (12 z grupy eplerenonu i 3 z grupy placebo) z powodu ciężkiej hiperkaliemii, która była także przyczyną jednego zgonu w grupie placebo. Jednak ryzyko hipokaliemii było 2-krotnie większe niż ryzyko ciężkiej hiperkaliemii, a eplerenon znacząco je zmniejszył (8,4% vs. 13,1%; $p < 0,001$).

Działanie eplerenonu, enalaprilu oraz eplerenonu/enalaprilu (4E)

Ponieważ przerost lewej komory jest stwierdzonym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej niewydolności serca, Pitt i wsp. [59] przeprowadzili badanie 4E u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem oraz przerostem lewej komory. Była to randomizowana, kontrolowana próba w trzech grupach równoległych przeprowadzona w okresie 9 miesięcy u 202 pacjentów. Pierwotnym kryterium oceny była zmiana masy lewej komory określona przy zastosowaniu obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego. Pacjentom podawano enalapril w dawce 40 mg/d., eplerenon w dawce 200 mg/d. lub oba leki (enalapril w dawce 10 mg/d. oraz eplerenon

w dawce 200 mg/d.) po wcześniejszym 2-tygodniowym okresie oczyszczenia organizmu z uprzednio stosowanego leku.

Szacunkowe wyniki seryjnego badania z użyciem rezonansu magnetycznego wykonanego przez 9 miesięcy u 153 pacjentów wykazały znaczące zmniejszenie masy lewej komory w grupie leczonej eplerenonem lub enalaprilem, w porównaniu z grupą stosującą wyłącznie eplerenon. Nie wiąże się to z różnicami stopnia obniżenia wartości ciśnienia tętniczego w każdej z tych podgrup, ponieważ w każdej z nich ciśnienie tętnicze obniżono w porównywalny sposób. Na podstawie tych wyników autorzy stwierdzili, że terapia skojarzona lekami z grupy MRA oraz inhibitorami ACE może spowodować większe zmniejszenie masy lewej komory niż leczenie wyłącznie drugim z wymienionych leków.

Wnioski

Niewydolność serca jest chorobą wieloczynnikową o złożonej etiologii i licznych mechanizmach patofizjologicznych wpływających na jej rozwój. Dlatego w celu uzyskania najlepszych korzyści w zakresie zachorowalności i umieralności leczenie trzeba ukierunkować na te właśnie czynniki.

Wskutek postępu ewolucyjnego ludzie oraz inne ssaki rozwinęli mechanizmy zapobiegania zagrożającym życiu niedoborom wody i sodu. Jednym z ważniejszych mechanizmów zaradczych jest neurohormonalny układ RAA. Jest on niezbędny do przeżycia w ostrych zaburzeniach hemodynamicznych, lecz jego rola w przypadku przewlekłej niewydolności serca jest niekorzystna, a w wielu wypadkach wręcz szkodliwa. Dzięki zrozumieniu tych mechanizmów w leczeniu niewydolności serca wprowadzono środki blokujące ten układ (inhibitory ACE, ARB, β -blokerzy).

Obecnie jest oczywiste, że aldosteron u pacjentów z niewydolnością serca jako niezależny czynnik wywiera liczne długoterminowe działania niepożądane — nie tylko poprzez wzmaganie retencji wody i sodu, lecz także bezpośrednio oddziałując na mięsień sercowy oraz naczynia krwionośne, prowadząc do nieprawidłowej przebudowy, martwicy, przerostu i włóknienia, czyli do procesów szkodliwie wpływających na niewydolność serca. W wielu badaniach skupiono się więc na określeniu sposobu zahamowania mechanizmów, poprzez które aldosteron pośredniczy w powstawaniu powyższych zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Wyniki tych badań dostarczyły ważnych informacji, zwłaszcza na temat procesów włóknienia i obrotu kolagenem. Ponadto zrozumienie ważnej roli, jaką odgrywa

aldosteron w rozwoju niewydolności serca, spowodowało zwiększenie zastosowania preparatów z grupy MRA w leczeniu tego schorzenia. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na poprawę średniej długości oraz jakości życia pacjentów z niewydolnością serca stosujących terapię z zastosowaniem MRA. Obecnie istnieją dowody wskazujące na korzyści wynikające ze stosowania spironolaktonu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w klasie IV wg NYHA oraz z przyjmowania eplerenonu przez osoby po ostrym zawale serca z udokumentowanymi zaburzeniami czynności lewej komory. Od wyników kolejnych badań zależy, czy terapia preparatami z grupy MRA zostanie powszechnie przyjęta w leczeniu niewydolności serca.

Piśmiennictwo

1. Department of Health, UK. The National Service Framework for Coronary Heart Disease: Winning the war on heart disease. Progress report 2004. <http://www.dh.gov.uk>.
2. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115–1140.
3. Woods R.L. Cardioprotective functions of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: a brief review. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004; 31: 791–794.
4. Burger A.J. A review of the renal and neurohormonal effects of B-type natriuretic peptide. *Congest. Heart Fail.* 2005; 11: 30–38.
5. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1689–1696.
6. Villarreal D., Freeman R.H. Til death do us part: a case of failed affection. *Cardiovasc. Res.* 1995; 30: 27–30.
7. Tan L.B., Williams S.G., Goldspink D.F. from CONSENSUS to CHARM — how do ACEI and ARB produce clinical benefits in CHF? *Int. J. Cardiol.* 2004; 94: 137–141.
8. Solomon S.D., Wang D., Finn P. i wsp. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2004; 110: 2180–2183.
9. Cohn J.N., Tognoni G. A randomised trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675.

10. McMurray J.J.V., Ostergren J., Svedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting inhibitors: the CHARM added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
11. Lechat P., Escolano S., Golmard J.L. i wsp. Prognostic value of bisoprolol-induced haemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997; 96: 2197–2205.
12. Wiklund I., Waagstein F., Swedberg K. i wsp. Quality of life on treatment with metoprolol in dilated cardiomyopathy: results from the MDC trial. *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial. Cardiovasc. Drugs Ther.* 1996; 10: 361–368.
13. Tait J.F., Simpson S.A.S., Grundy H. The effect of adrenal extract on mineral metabolism. *Lancet* 1952; 1: 1–21.
14. Struthers A.D., MacDonald T.M. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 663–670.
15. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. For the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730–1736.
16. Duprez D.A., DeBuyzere M.L., Rietzschel E.R. i wsp. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1371–1376.
17. Ramires F.J., Mansur A., Coelho O. i wsp. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischaemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 1207–1211.
18. Diez J., Laviades C. Monitoring fibrillar collagen turnover in hypertensive heart disease. *Cardiovasc. Res.* 1997; 35: 202–205.
19. Ferrario C.M., Flack J.M. Pathologic consequences of increased angiotensin II activity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1996; 10: 511–518.
20. Struthers A.D. Aldosterone escape during angiotensin converting enzyme inhibition therapy in chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 1996; 2: 54.
21. Duprez D., Buyzere M., Rietzschel E.R. i wsp. Aldosterone and vascular damage. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2: 327–334.
22. Struthers A.D., MacDonald T.M. Review of aldosterone and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 663–670.
23. Okubo S., Niimura F., Nishimura H. i wsp. Angiotensin-independent mechanism for aldosterone synthesis during chronic extracellular fluid volume depletion. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 855–860.
24. Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and haemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 341: 577–585.
25. Schrier R.W., Better O.S. Pathogenesis of ascites formation: mechanism of impaired aldosterone escape in cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 3: 721–729.
26. Hensen J., Abraham W.T., Durr J., Schrier R.W. Aldosterone in congestive heart failure: analysis of determinants and role in sodium retention. *Am. J. Nephrol.* 1991; 11: 441–446.
27. Slight S., Ganjam V.K., Gomez-Sanchez C.E. i wsp. High affinity NAD⁺-dependent 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996; 28: 781–787.
28. Millar C.A., Ye P., Gray G.A. i wsp. Aldosterone synthase (CYP11B2) and 11 β -hydroxylase (CYP11B1) gene expression in the normal and failing rat heart. *Endocr. Abstr.* 2003; 5: 234.
29. Takeda Y., Yoneda T., Demura M. i wsp. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36: 495.
30. Mizuno Y., Yoshimura M., Yasue H. i wsp. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72–77.
31. Yoshimura M., Nakamura S., Ito T. i wsp. Expression of aldosterone synthase gene in failing human heart: quantitative analysis using modified real time polymerase chain reaction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3936–3940.
32. Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A. i wsp. 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.
33. Rocha R., Stier C.T. Jr, Kifer I. i wsp. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871–3878.
34. Oestreich E.M., Martinez-Vasquez D., Stone J.R. i wsp. Aldosterone and not plasminogen activator inhibitor-1 is a critical mediator of early angiotensin II/NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced myocardial injury. *Circulation* 2003; 108: 2517–2523.
35. Martinez D.V., Rocha R., Matsumura M. i wsp. Cardiac damage prevention by eplerenone: comparison with low sodium diet or potassium loading. *Hypertension* 2002; 39: 614–618.
36. De Angelis N., Fiordaliso F., Latini R. i wsp. Appraisal of the role of angiotensin II and aldosterone in ventricular myocyte apoptosis in adult normotensive rat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002; 34: 1655–1665.

37. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. i wsp. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am. J. Physiol.* 2002; 283: H1802–H1810.
38. Tsutomoto T., Wada A., Maeda K. i wsp. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1228–1233.
39. Bauersachs J. Aldosterone antagonism in heart failure: improvement of cardiac remodeling, endothelial dysfunction and platelet activation. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 649–652.
40. Fraccarollo D., Schafer A., Hildemann S. i wsp. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1666–1673.
41. Hayashi M., Tsutomoto T., Wada A. i wsp. 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.
42. Brilla C.G. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz* 2000; 25: 299–306.
43. Sun Y., Ramires F.J.A., Weber K.T. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. *Cardiovasc. Res.* 1997; 35: 138–147.
44. Delyani J.A., Robinson E.L., Rudolph A.E. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 281: H647–654.
45. Suzuki G., Morita H., Mishima T. i wsp. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2967–2972.
46. Satoh M., Nakamura M., Saitoh H. i wsp. Aldosterone synthase (CYP11B2) expression and myocardial fibrosis in the failing human heart. *Clin. Sci.* 2002; 102: 381–386.
47. Zannad F., Dousset B., Alla F. Treatment of congestive heart failure. Interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001; 38: 1227–1232.
48. Ertl G. Aldosterone: from integrative physiology to cellular biology and back. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 653–655.
49. Duprez D., De Buyzere M., Rietzschel E.R. i wsp. Aldosterone and vascular damage. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2: 327–334.
50. Park J.B., Schiffrin E.L. Cardiac and vascular fibrosis and hypertrophy in aldosterone-infused rats: role of endothelin-1. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 164–169.
51. Quaschnig T., Ruschitzka F., Niggli B. i wsp. Influence of aldosterone vs. endothelin receptor antagonism on renovascular function in liquorice-induced hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 2146–2151.
52. Rajagopalan S., Duquaine D., King S. i wsp. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2212–2216.
53. Farquharson C.A.J., Struthers A.D. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction *in vivo* in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin. Sci.* 2002; 103: 425–431.
54. Farquharson C.A.J., Struthers A.D. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594–597.
55. Bauersachs J., Heck M., Fraccarollo D. i wsp. Addition of spironolactone to ACE inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial NO synthase expression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 351–358.
56. Virdis A., Neves M.F., Amiri F. i wsp. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40: 504–510.
57. Pitt B., Zannad F., Remme W. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
58. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
59. 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.