

ném srdečním selháním a srdeční dysfunkcí, u arteriální hypertenze a u chronického onemocnění ledvin s albuminurií (1, 2). Příznivý efekt MRA je dán zřejmě tím, že mineralokortikoidní receptory jsou přítomny nejen v epitelálních buňkách renálních tubulů, ale také v myokardu, cévních stěně, endotelu, makrofázích, ve střevech a v oku.

Spironolakton je dlouhodobě prověřený lék ze skupiny MRA s dlouhou klinickou zkušeností. Jde o steroidní neselektivní MRA s mírnou afinitou k receptorům pro progesteron a androgeny a je indikován v léčbě srdečního selhání, rezistentní arteriální hypertenze, v terapii primárního hyperaldosteronismu a v léčbě otoků u pacientů s jaterní cirhózou. Spironolakton je v ČR dostupný pouze ve formě perorálních tablet.

Primárním mechanismem účinku je kompetitivní blokáda aldosteronového receptoru v distálním tubulu, kde za normálních okolností probíhá aldosteronem řízená výměna sodíku a draslíku. Tímto mechanismem zvyšuje vylučování vody a sodíku a zadržuje draslík, a to v závislosti na dávce.

Díky zvýšené exkreci sodíku působí jako diuretikum a antihypertenzivum, což je přínosné u stavů spojených se sekundárním hyperaldosteronismem, jako je srdeční selhání a arteriální hypertenze.

Absorpce spironolaktonu dosahuje 80–90 % nezávisle na příjmu potravy a v játrech je extenzivně metabolizován na aktivní metabolity: kanreonát a metabolity s obsahem síry, které mají poločas 14 až 17 hodin. Natriuretický efekt spironolaktonu je v dávkách od 25 mg výše, vrcholí za 12–24 hodin a klesá za 48–72 hodin. Vrcholová koncentrace spironolaktonu v krvi po jedné dávce je za 1–2 hodiny a u metabolitů za 2–4 hodiny (3, 4).

Spironolakton je obvykle dobře snášen. Mírný vzestup koncentrace kalia a kreatininu se vyskytuje často, ale riziko život ohrožující hyperkalemie nebo renálního poškození nebylo ve velkých randomizovaných klinických studiích vyšší než v placebové skupině. Odborné společnosti doporučují, stejně jako u dalších MRA, monitoraci funkce ledvin a koncentrace elektrolytů v průběhu léčby. Zahájení léčby je kontraindikováno při koncentraci kalia větší nebo rovno 5,5 mmol/l a při odhadované glomerulární filtraci (eGFR – estimated glomerular filtration rate) menší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kontraindikací pro terapii spironolaktonem je kromě hyperkalemie a těžké renální insuficience také akutní renální selhání, gravidita a alergie na účinnou látku.

V průběhu léčby se mohou objevit nežádoucí hormonální účinky, které jsou způsobeny částečnou afinitou k receptorům pohlavních hormonů: mastodynie, gynekomastie, snížení libida, erektilní dysfunkce u mužů a dysmenorrhea u fertilních žen. Tyto účinky se objevují v závislosti na dávce a délce trvání léčby a jsou reverzibilní. Po snížení dávky mohou zcela odeznít. V případě přetrvávajících obtíží lze terapii změnit na selektivní blokátor aldosteronu eplerenon.

Z dalších MRA se v klinické praxi používají steroidní selektivní MRA eplerenon (srdeční selhání, primární hyperaldosteronismus při intoleranci spironolaktonu) a nesteroidní selektivní MRA finerenon (chronické onemocnění ledvin s albuminurií u pacientů s diabetes mellitus 2. typu).

## Spironolakton v terapii srdečního selhání

Spironolakton je hlavní zástupce antagonistů mineralokortikoidních receptorů a patří do základní skupiny léků pro léčbu srdečního selhání

se sníženou ejekční frakcí (HFREF, ejekční frakce levé komory  $\leq 40\%$ ). Na základě Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti z roku 2021 je spironolakton doporučen v první linii farmakoterapie s cílem snížit riziko úmrtí a hospitalizace (1). Může být také zvážen v terapii srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF, ejekční frakce levé komory 41–49 %) (2). Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti 2021 definují skupinu základních léků pro všechny pacienty s HFREF v první linii. Mezi základní skupiny patří blokátory systému renin-angiotenzin: inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzinu (ACEI), antagonisté receptoru angiotenzinu II a inhibitory neprilysinu (ARNI), betablokátory (BB), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukózového ko-transporteru 2 (SGLT2). V algoritmu léčby HFREF jsou tyto základní lékové skupiny postaveny na stejnou úroveň. Při zahájení terapie je cílem dosáhnout kombinace čtyř základních skupin u všech pacientů s HFREF. Tento princip moderní léčby je nový a vychází z vědeckých poznatků. Spironolakton je zařazen do první linie léčby HFREF s cílem snížit mortalitu a riziko hospitalizace pro srdeční selhání. U pacientů se srdečním selháním se po určité době rozvíjí tzv. sekundární hyperaldosteronismus. A to navzdory terapii inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II, které produkci aldosteronu inhibují. Kromě zvýšené produkce aldosteronu při aktivaci systému RAAS je příčinou sekundárního hyperaldosteronismu také snížená degradace aldosteronu v játrech následkem kongesce a hypoperfúze jater se snížením metabolických funkcí. Zvýšená koncentrace aldosteronu v cirkulaci a lokálně ve tkáních je spojená s nepříznivými jevy. Kromě retence sodíku a vody má aldosteron proproliferativní a profibrotický potenciál. V myokardu dochází k apoptóze kardiomyocytů a k akceleraci procesu myofibrózy. Rozvoj srdeční remodelace je spojen se zhoršením systolické i diastolické funkce levé komory a s progresí srdečního selhání. Přítomnost myokardiální fibrózy zvyšuje riziko arytmií a riziko náhlé arytmiické smrti. Blokáda efektu aldosteronu na úrovni receptoru je schopna tyto nepříznivé jevy omezit a zpomalit.

Vyhodnocení účinnosti spironolaktonu v léčbě chronického srdečního selhání bylo předmětem randomizované placebem kontrolované klinické studie RALES (5). Cílem studie RALES bylo zjistit, zda podávání neselektivního antagonisty aldosteronu spironolaktonu povede u pacientů s chronickým srdečním selháním a pokročilými symptomy NYHA III a IV ke snížení rizika úmrtí z jakékoli příčiny a ke snížení rizika hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. Do studie bylo zařazeno 1 663 pacientů, a z toho bylo 822 nemocných randomizováno k podávání 25 mg spironolaktonu denně a 841 nemocným bylo podáváno placebo. Konkomitantní terapie zahrnovala klíčové diuretikum (100 %), inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI, > 90 %) a digoxin (> 70 %). Malé procento nemocných bylo léčeno betablokátozem (10 % v placebové a 11 % v aktivně léčené skupině), což je dáno tím, že v době realizace studie RALES jsme ještě neměli dostatečnou evidenci o prospěšnosti betablokátorů v léčbě srdečního selhání. Studie byla přerušena pro příznivý efekt spironolaktonu na mortalitu a morbiditu, kdy během průměrné doby sledování 24 měsíců došlo ke snížení rizika úmrtí z jakékoli příčiny o 30 % (relativní riziko 0,70,  $p < 0,001$ ). Bylo příznivě ovlivněno riziko jak úmrtí na zhoršení srdečního selhání,