

tak i riziko úmrtí na náhlou srdeční smrt. Léčba spironolaktonem byla ve srovnání s placebem spojena i se snížením rizika hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání o 35 % (relativní riziko 0,65, $p < 0,001$). Léčba spironolaktonem vedla k symptomatickému zlepšení podle funkční třídy NYHA. Současně byla spojena s vyšším výskytem gynekomastie nebo bolestí prsou u mužů (10 % při léčbě spironolaktonem vs. 1 % při placebu; $p < 0,001$). Výskyt klinicky významné hyperkalemie nebyl mezi spironolaktonem a placebem rozdílný.

V Doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti 2021 může být spironolakton zvažován pro léčbu srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (HFmrEF, EF 41–49 %) s cílem snížit riziko úmrtí a hospitalizace. Doporučení pro tuto skupinu pacientů vychází z výsledků studie TOPCAT.

Studie TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) byla randomizovaná dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 3 445 pacientů se symptomatickým srdečním selháním a EF LK ≥ 45 %. Pacienti dostávali spironolakton v dávce 15 až 45 mg denně, nebo placebo. Primárním sledovaným cílovým ukazatelem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, srdeční zástava nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Rozdíly mezi spironolaktonem a placebem nebyly v primárním sledovaném ukazateli statisticky významné (snížení relativního rizika o 11 %, hazard ratio 0,89; $p = 0,14$). Podávání tohoto přípravku však vedlo ke statisticky významnému snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání (snížení relativního rizika o 17 %, HR 0,83; $p = 0,04$). Terapie byla dále spojena se zvýšeným rizikem hyperkalemie a současně se sníženým rizikem hypokalemie. Ve výskytu závažných nežádoucích účinků však mezi oběma skupinami nebyl zjištěn rozdíl (6).

U pacientů se srdečním selháním HFrEF je cílem léčby spironolaktonem zlepšení symptomů, snížení rizika hospitalizace a rizika úmrtí. U pacientů s HFmrEF může být zvažován s cílem snížit riziko hospitalizace. U pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF, EF LK ≥ 50 %) nemáme jednoznačnou evidenci o prospěšnosti spironolaktonu. U těchto pacientů však může být spironolakton použit v jiné indikaci, například v případě rezistentní hypertenze, při otocích s nedostatečnou odpovědí na diuretickou terapii a u pacientů s hypokalemií.

Použití spironolaktonu podle fenotypu srdečního selhání ukazuje tabulka 1.

Zahajovací dávka spironolaktonu v indikaci srdečního selhání je 25 mg denně, cílová dávka 50 mg denně. Před zahájením léčby je doporučeno provést laboratorní kontrolu renálních parametrů a kalemie. Začíná se vždy zahajovací dávkou s titrací po čtyřech až osmi týdnech léčby. Po zahájení terapie nebo titraci dávky je doporučeno provést laboratorní kontrolu za týden až za čtyři týdny, pak po dvou a třech měsících a poté třikrát ročně. V případě vzestupu kalemie nad 5,5 mmol/l nebo při poklesu eGFR < 30 ml/min je doporučeno snížit dávku o 50 % a provést časnou laboratorní kontrolu. Při zvýšení kalemie nad 6,0 mmol/l nebo při poklesu eGFR < 20 ml/min je nezbytné léčbu spironolaktonem přerušit. Významná hyperkalemie nad 6,0 mmol/l se v klinických studiích vyskytovala vzácně, v klinické praxi se však může

objevit častěji. Naproti tomu vyšší normální koncentrace draslíku v krvi je žádoucí (4,5–5,0 mmol/l).

Spironolakton v terapii rezistentní arteriální hypertenze

Rezistentní arteriální hypertenze je definována jako stav, kdy trojkombinace antihypertenziv zahrnující diuretikum nevede k dosažení cílové hodnoty krevního tlaku a léky jsou podávány v maximální tolerované dávce. Ideální trojkombinace by měla kromě diuretika zahrnovat blokátor renin-angiotenzinového systému (RAS inhibitor –inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonistu receptoru angiotenzinu II) a dlouhodobě působící blokátor kalciového kanálu dihydropyridinového typu (BKK). Diagnóza rezistentní hypertenze může být stanovena až po vyloučení pseudorezistence a sekundární hypertenze (7). Pseudorezistence může být způsobena řadou faktorů, například fenoménem bílého pláště u pacienta již léčeného pro hypertenzi. Nedostatečná léčba, tedy inercie neboli setrvačnost v léčbě, neochota léčbu měnit, to jsou faktory na straně lékaře. Chybné měření krevního tlaku při nesprávné metodice měření a špatná adherence k léčbě jsou faktory na straně pacienta. K vyloučení fenoménu bílého pláště postačuje obvykle 24hodinová ambulantní monitorace krevního tlaku. K vyloučení pseudorezistence je někdy nutné odeslat pacienta do specializovaného centra s možností stanovení hladin antihypertenziv při podezření na nízkou adherenci k léčbě. Pacient, který je vyšetřován pro rezistentní hypertenzi, má mít vyloučenou sekundární příčinu hypertenze. Nejčastější příčinou je primární hyperaldosteronismus, který bývá odhalen až u 20 % pacientů s rezistentní hypertenzí (8).

Léčba rezistentní hypertenze vychází z patofyziologických poznatků, podle kterých je příčinou rezistence k farmakoterapii zahrnující blokátor systému renin-angiotenzin (RAS), BKK a diuretikum (thiazidové nebo thiazidům podobné, přetrvávající hypervolemie a zvýšená produkce aldosteronu, která ještě nespĺňuje kritéria primárního hyperaldosteronismu. Zvýšená produkce aldosteronu je typická pro pacienty s nadváhou a obezitou. Existuje pozitivní korelace mezi hmotností a koncentrací aldosteronu u mužů a žen. Nadměrná adipozita s akumulací tukové tkáně v oblasti břicha zejména u mužů je spojena se zvýšenou produkcí aldosteronu. Ukazuje se, že adipocyty zejména v abdominální oblasti jsou hormonálně aktivní a uvolňují látky, které stimulují sekreci aldosteronu z nadledvin (9).

Tab. 1. Použití spironolaktonu u srdečního selhání podle fenotypu

Fenotyp	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
EF LK	≤ 40 %	41–49 %	≥ 50 %
Použití spironolaktonu	Jednoznačně doporučeno. Snížení rizika úmrtí. Snížení rizika hospitalizace.	Použití může být zvažováno. Snížení rizika hospitalizace.	Bez doporučení.

EF LK – ejekční frakce levé komory; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí); HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction (srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí); HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction (srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory)