

# Benefit blokády účinkov aldosterónu pre včasnú prevenciu komplikácií akútneho infarktu myokardu

J. Murín

Renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) má významnú úlohu pri vzniku/progresii kardiovaskulárnych ochorení. Aldosterón je aktívnym rizikovým faktorom pri vzniku/vývoji kardiovaskulárnych komplikácií pri akútnom infarkte myokardu (AIM). Nie je len vedľajším nevýznamným produktom aktivácie RAAS. Inými slovami - pri aktivácii RAAS v dôsledku vzniku AIM treba túto aktiváciu potlačiť, a to nielen na úrovni vzniku/pôsobenia ang II, ale aj na úrovni vzniku/pôsobenia aldosterónu. Z mnohých prác (hlavne experimentálnych, ale s potvrdením aj z prác klinických) vieme o nežiaducom pôsobení aldosterónu: má protrombotické pôsobenie, prispieva významne k vzniku/udržovaniu/potenciácii vaskulárneho zápalu, podporuje významne fibrózu (vaskulárnu i myokardiálnu), podporuje vznik/vývoj hypertrofie ľavej komory, potencieje pôsobenie katecholamínov, vyvoláva endotelovú dysfunkciu (alebo už prítomnú pohoršuje), vyvoláva retenciu  $\text{Na}^+$  v tele a depléciu  $\text{K}^+$  a  $\text{Mg}^{2+}$  z tela von, má významný proarytmogénny potenciál. Je teda načase - a súčasne aj logické - toto aldosterónové pôsobenie blokovať. Potom možno očakávať aj priaznivé ovplyvnenie osudu pacientov s akútnym infarktom myokardu.

AIM spustí temer okamžite v srdci (organizme) proces remodelácie: (a) experimentálne práce (Yoshimura et al.: J Clin Endo Med 2002; 87: 3936) ukázali, že u človeka s prejavmi srdcového zlyhania vzniká génova expresia enzýmu aldosterón-syntáza, čím sa významne zvýši produkcia aldosterónu v srdci. (b) V inej práci (Yoshida et al.: Cong Heart Fail 2005; 11:

12-16) bolo preukázané, že po vzniku AIM dochádza u človeka v srdci nielen k (už spomínanej) nadprodukcii aldosterónu ale i k zvýšeniu produkcie (expresii) MR (mineralkortikoidný receptor) v srdci, a to úmerne intenzite/trvaníu srdcového zlyhania. (c) Nakoniec je treba pripomenúť poznanie, že samotná nízka koncentrácia  $\text{Na}^+$  (nízky príjem soli) v organizme podporuje syntézu aldosterónu (dávково závisle: čím nižšia koncentrácia, tým viac) (Okubo et al.: J Clin Invest 1997; 99: 855-860), teda produkcia aldosterónu nie je závislá (len) od ang II, ale reaguje i na iné činitele: nízku sérovú koncentráciu  $\text{Na}^+$ , hladinu sérového  $\text{K}^+$ , hladinu kortikotropínu v sére, ďalej na sérové hladiny endotelínu, catecholamínov a arginín-vazopresínu.

Z pohľadu reakcie organizmu a z pohľadu hojenia infarktu v priebehu AIM rozoznávame (a) zápalovú fázu po AIM, (b) fázu včasného hojenia - vznik reparatívnej fibrózy, pokračovanie prítomnosti zápalu z predošlej fázy - a (c) fázu remodelácie - vývoj jazvy v infarktovej oblasti, dilatáciu ľavej komory, reaktívnu fibrózu a hypertrofiu - a na týchto dejoch sa významne podieľa RAAS aktivácia a samotný aldosterón.

Blokovanie RAAS, hlavne ak súčasne posilníme i blokádu účinku aldosterónu, významne a priaznivo ovplyvňuje prognózu osôb s AIM: (a) dochádza k významnému potlačeniu vývoja fibrózy v myokarde ľavej komory a k potlačeniu dilatácie ľavej komory (tým klesá riziko vzniku/progresie srdcového zlyhania a riziko vzniku proarytmie), (b) klinické práce u týchto pacientov (oproti tým, ktorých takto neliečili) preukázali vzostup ejekčnej frakcie a zastavenie

zväčovania end-diastolického a end-systolického objemu ľavej komory, (c) iné práce preukázali pokles obratu metabolizmu kolagénu (pokles koncentrácie PIIIPN v cirkulácii, marker remodelácie extracelulárnej matrix), čo je biochemické vyjadrenie poklesu fibrotických dejov v kardiovaskulárnom systéme. (d) Štúdia EPHESES (Zannad et al.: JACC 2004; 43: Suppl A: 200A) preukázala, že eplerenón u liečených pacientov s AIM srdcovým zlyhaním blokoval produkciu kolagénu a že medzi veľkosťou tejto blokády (obratu kolagénu, t.j. remodelácie extracelulárnej matrix) a zlepšením klinického stavu pacientov (sledovanie osôb v priemere 9 mesiacov od vzniku AIM) bola priama úmera. Koncentrácia PIIIPN v sére je teda významným rizikovým faktorom remodelácie srdca (ľavej komory): so vzostupom tejto koncentrácie o jednu jednotku prichádza 20 % vzostup celkovej mortality pacientov s AIM (EPHESES štúdia) a 17 % vzostup zloženého cieľa (kardiovaskulárna mortalita/kardiovaskulárne hospitalizácie). (e) Inými markermi deja remodelácie extracelulárnej matrix sú: 1/ TIMP (tissue inhibitor of metaloproteinases), pričom eplerenón tento marker neovplyvňuje. 2/ Osteopontín je markerom „zápalu“ a jeho koncentrácia sa po AIM zvyšuje a koreluje s celkovou a kardiovaskulárnou mortalitou. Eplerenón znižuje produkciu osteopontínu. (f) Hypertrofia ľavej komory a sprievodná fibróza (opäť remodelačné deje po AIM) prispievajú jednak k vzniku či progresii diastolického srdcového zlyhania (čo vedie niekedy až k exitu pacientov), a jednak k heteroge-

nite elektrickej aktivity v srdci a náchylnosti na vznik arytmií (možnosť náhlej srdcovej smrti). Experimentálne práce (Cardiovasc Res 2005; 67: 216-224) preukázali, že aldosterón ovplyvňuje expresiu a zmeny v kalciových kanáloch, čím podporuje tzv. „elektrickú remodelá-

ciu“ srdca. Tento dej nastáva veľmi rýchlo po vzniku AIM (už do 1 týždňa), teda ešte pred vznikom myocytovej hypertrofiie. Tomuto deju opäť bráni eplerenón.

Doklady o nežiaducom pôsobení aldosterónu sú teda mnohoraké. Vieme, že (nad)produkcia aldosterónu vzniká včasne

pri vzniku AIM. Je preto (asi) žiaduce, aby sme tomuto pôsobeniu zabránili, a to čím skôr po vzniku AIM (v prvých dňoch)

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc.**

I. interná klinika FNŠP-LF UK, Bratislava