

Dr n. med. Anna Kowalczyś, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała  
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Katedry i Kliniki Kardiologii: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

## Praktyczne wskazówki stosowania eplerenonu dla lekarza POZ

---

*Practical tips on how to use eplerenone for the primary care physician*

### Summary

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are an important link in the drug chain that interacts with the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Eplerenone is one of the most commonly used MRA in clinical practice. Pleiotropic effect, high safety profile of therapy and high effectiveness translate into a wide range of indications for the use of eplerenone. The greatest benefits of therapy with this drug are observed in patients with heart failure with decreased left ventricle ejection fraction (HFrEF), after myocardial infarction (MI), who significantly improves the prognosis. Eplerenone can also be used in patients with primary hypertension (HTN) with concomitant heart failure and secondary in the course of primary hyperaldosteronism. It is also worth noting that many authors have demonstrated the effectiveness of eplerenone in preventing atrial fibrillation and preventing its recurrence after radiofrequency ablation. Currently, clinical trials are ongoing to increase the possibility of using pleiotropic properties of eplerenone in clinical practice.

**Keywords:** renin-angiotensin-aldosterone system, mineralocorticoids receptor antagonist, eplerenone

**Słowa kluczowe:** układ renina-angiotensyna-aldosteron, antagonist receptora mineralokortykoidów, eplerenon

---

Antagoniści receptora dla mineralokortykoidów (MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists) stanowią istotne ogniwo w łańcuchu leków oddziałujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, renin angiotensin aldosterone system). Eplerenon jest jednym z najczęściej stosowanych MRA w praktyce klinicznej. Plejotropowy efekt działania, wysoki profil bezpieczeństwa terapii oraz duża skuteczność przekładają się na szeroki wachlarz wskazań do zastosowania eplerenonu. Największe korzyści z terapii tym lekiem odnoszą chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction), po przebyłym zawale mięśnia sercowego (MI, myocardial infarction), u których istotnie poprawia rokowanie. Eplerenon może być również stosowany u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (HTN, hypertension) z towarzyszącą niewydolnością serca oraz wtórnym w przebiegu hiperaldosteronizmu pierwotnego. Warto również podkreślić, że wielu autorów wykazało skuteczność eplerenonu w prewencji migotania przedsionków oraz zapobieganiu jego nawrotom po zabiegu ablacji prądem o częstotliwości radiowej. Aktualnie

wciąż trwają badania kliniczne nad zwiększeniem możliwości wykorzystania plejotropowych właściwości eplerenonu w praktyce klinicznej.

### Wprowadzenie

Układ renina-angiotensyna-aldosteron odgrywa ważną rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Zahamowanie aktywności RAAS na różnych etapach jest jednym z pośrednich celów leczenia wielu schorzeń w kardiologii. Dotyczy to przede wszystkim terapii nadciśnienia tętniczego, pozawałowej dysfunkcji mięśnia sercowego czy niewydolności serca<sup>[1-4]</sup>. Do najczęściej stosowanych leków zmniejszających aktywność RAAS należą: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors), blokery receptora dla angiotensyny II, tj. sartany (ARB, angiotensin receptor blockers), oraz MRA. Znacznie rzadziej stosuje się inhibitory reniny, np. aliskiren. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia HF pojawił się jeszcze jeden lek wpływający na RAAS z grupy ARNI (angiotensin receptor neprilysine inhibitor) – walsartan/sakubitryl, który poprawia ro-

kowanie u tych chorych<sup>[1]</sup>. Antagoniści receptora mineralokortykoidów znaleźli zastosowanie przede wszystkim w leczeniu chorych z HFrEF, pozawałową dysfunkcją lewej komory, hiperaldosteronizmem pierwotnym, rzadziej samoistnym HTN. Mechanizm działania MRA opiera się na blokowaniu receptora dla mineralokortykoidów, a w konsekwencji niwelowaniu niekorzystnego wpływu aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy przejawiającego się zmniejszeniem aktywności syntazy tlenu azotu, nasileniem stresu oksydacyjnego, włóknienia oraz remodelingu i wieloma innymi. Warto podkreślić, że MRA zapobiegają zjawisku zwanemu „aldosterone escape” związanemu z obecnością alternatywnych szlaków powstawania substancji stymulujących wytwarzanie aldosteronu, znacząco zwiększając skuteczność blokady RAAS<sup>[1-6]</sup>.

### Właściwości eplerenonu na tle innych leków tej grupy

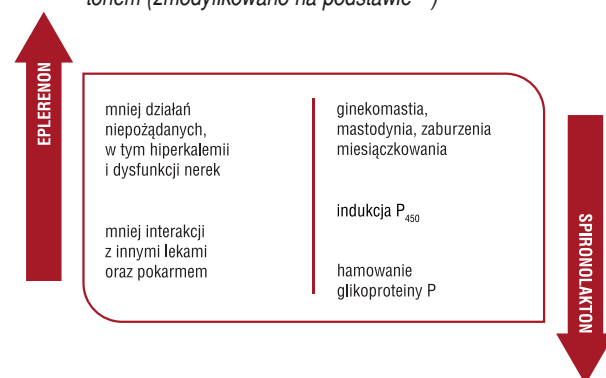
W praktyce klinicznej stosuje się MRA pod postacią eplerenonu lub spironolaktonu, które znacząco różnią się między sobą pod względem właściwości farmakokinetycznych, ryzyka wystąpienia działań niepożądanych czy interakcji lekowych (Rycina 1). Wykazano, że eplerenon dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając  $t_{max}$  już po 2 h oraz wiąże się z białkami osocza w 50%, podczas gdy spironolakton aż w 90%. W przeciwieństwie do spironolaktonu pokarm nie wpływa na stopień jego absorpcji. Eplerenon jest metabolizowany przez CYP3A4 oraz wydalany z kałem i moczem. Okres półtrwania jest istotnie krótszy niż spironolaktonu i wynosi ok. 3-5 h<sup>[5-7]</sup>.

Jednym z najczęstszych powikłań stosowania MRA są zaburzenia elektrolitowe, przede wszystkim hiperkaliemia, która występuje istotnie częściej u chorych leczonych jednocześnie

ACEI/ARB, diuretykami oszczędzającymi potas, niektórymi antybiotykami (trimetoprym/sulfametoksazol), niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi. Wobec powyższych podczas leczenia należy monitorować poziom potasu we krwi oraz funkcję nerek. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynikających ze stosowania MRA jest istotnie zwiększone u chorych z niewydolnością nerek (zwłaszcza eGFR < 40 ml/kg/m<sup>2</sup>), zaburzeniami metabolicznymi, stosujących polipragmatę. Należy unikać jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon)<sup>[5-7]</sup>.

Ponadto należy zachować szczególną ostrożność u chorych z wyjściowo podwyższonym poziomem kreatyniny (>2,5 mg/dl, >221 umol/l) i obniżonym eGFR (30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Typowym powikłaniem stosowania spironolaktonu są zaburzenia wynikające z nieselektywnej blokady receptorów (mineralokortykoidowych oraz wiążących inne hormony steroidowe), tj. ginekomastia, mastodynia, zaburzenia miesiączkowania. Warto podkreślić, że z uwagi na wysoce selektywny mechanizm działania (tj. głównie na receptory dla mineralokortykoidów) eplerenon nie

**Ryc. 1.** Najważniejsze różnice pomiędzy eplerenonem a spironolaktonem (zmodyfikowano na podstawie<sup>[5-7]</sup>)



**Tabela 1.** Wybrane badania potwierdzające skuteczność eplerenonu w leczeniu chorych po zawale mięśnia sercowego i/lub HF (na podstawie<sup>[8-11]</sup>)

Badanie	Liczba badanych	Kryteria włączenia	Lek	Okres obserwacji	Wyniki
EPHESUS	6642	Chorzy po MI, z LVEF ≤40% i objawami HF lub cukrzycą	eplerenon vs placebo	16 m-cy	↓ śmiertelności ogólnej o 15% ↓ zgonów i CVD o 13%
REMINDER	1012	Chorzy ze STEMI bez HF	eplerenon vs placebo	10,5 m-ca	↓ złożonego punktu końcowego o ok. 10%
EMPHASIS-HF	2737	<input type="checkbox"/> NYHA II, LVEF ≤35% <input type="checkbox"/> LVEF 30-35% z QRS >130 ms <input type="checkbox"/> hospitalizacja z powodu CVD w ciągu 6 m-cy <input type="checkbox"/> BNP ≥250 pg/ml <input type="checkbox"/> NT-proBNP ≥500 pg/ml u mężczyzn, ≥750 pg/ml u kobiet	eplerenon vs placebo	1,8 roku	↓ złożonego punktu końcowego o 37% ↓ śmiertelności ogólnej o 24% ↓ śmiertelności CVD o 24% ↓ hospitalizacji z powodu HF o 42%

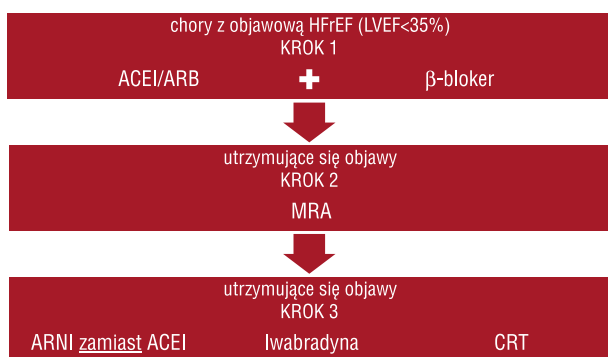
CVD, cardiovascular disease, choroby sercowo-naczyniowe, BNP, B-type natriuretic peptide, peptyd natriuretyczny typu B, EMPHASIS-HF, eplerenone in mild patients hospitalization and survival study in heart failure, EPHESUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, HF, heart failure, niewydolność serca, LVEF, left ventricular ejection fraction, frakcja wyrzutowa lewej komory, MI, myocardial infarction, zawał mięśnia sercowego, NT-pro-BNP, N-terminal propeptide type B, N-końcowy propeptyd typu B, NYHA, New York Heart Association, klasyfikacja NYHA, STEMI, ST-elevation myocardial infarction, zawał z uniesieniem odcinka ST

powoduje powyższych działań niepożądanych, dlatego ich wystąpienie jest wskazaniem do zastąpienia nim spironolaktonu<sup>[5-7]</sup>.

## Zastosowanie eplerenonu w praktyce klinicznej – co mówią wytyczne?

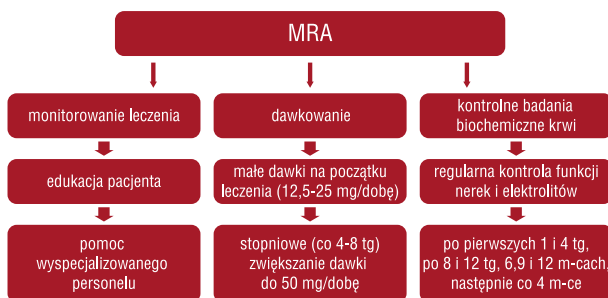
Eplerenon podobnie jak inne MRA znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu chorych z niewydolnością

**Ryc. 2.** Schemat postępowania z objawowymi chorymi z HFrEF (zmodyfikowano na podstawie<sup>[1]</sup>)

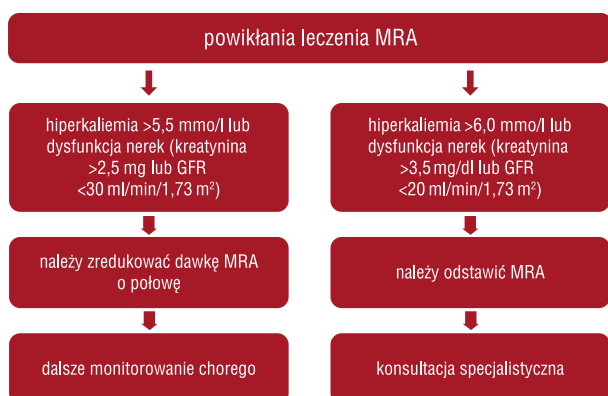


ACEI, angiotensin converting enzyme, inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB, angiotensin receptor blocker, bloker receptora angiotensyny, ARNI, angiotensin receptor neprylisin inhibitor, bloker receptora angiotensyny i neprylizyny, CRT, chronic resynchronization therapy, terapia resynchronizująca, MRA, mineralocorticoid receptor antagonist, antagonist receptoru mineralokortykoidów

**Ryc. 3.** Schemat postępowania z objawowymi chorymi z HFrEF (zmodyfikowano na podstawie<sup>[1]</sup>)



**Ryc. 4.** Postępowanie w przypadku hiperkaliemii i/lub dysfunkcji nerek podczas leczenia MRA (na podstawie<sup>[1]</sup>)



serca. Ze względu na znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u wielu chorych jest lekiem preferowanym w stosunku do spironolaktonu.

## Leczenie chorych po zawale mięśnia sercowego

Zawał mięśnia sercowego (AMI, acute myocardial infarction) może być pierwszym krokiem do rozwoju niewydolności serca. U wielu chorych po przebyłym AMI dochodzi do rozwoju dysfunkcji mięśnia sercowego, która może w przyszłości prowadzić do objawowej HF. Jednym z celów leczenia chorych po AMI jest zapobieganie niekorzystnej przebudowie mięśnia lewej komory, tzw. remodelingowi. Wobec powyższych u wszystkich chorych z dysfunkcją skurczową mięśnia sercowego (LVEF <40%) po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI, ST-elevation myocardial infarction) oprócz leków przeciwplatekcyjnych, ACEI/ARB, β-blokerów oraz statyny zaleca się również dołączenie MRA celem zmniejszenia chorobowości i śmiertelności w tej grupie<sup>[2]</sup>. Powyższe zalecenia dotyczą również chorych po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia ST (NSTEMI, non ST elevation myocardial infarction). Według najnowszych zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia chorych z ostrymi zespołami bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) u chorych z LVEF ≤40% zaleca się stosowanie MRA, najlepiej eplerenonu, w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu (I B)<sup>[8,11]</sup>. W leczeniu długoterminowym po przebyciu NSTEMI-ACS, u pacjentów z LVEF ≤35% i HF lub cukrzycą, bez dysfunkcji nerek i hiperkaliemii, zaleca się również zastosowanie MRA, przy czym preferowany jest eplerenon (I A)<sup>[8,11]</sup>. Skuteczność powyższych zaleceń została ugruntowana wieloma randomizowanymi badaniami (Tabela 1).

## Leczenie chorych z niewydolnością serca

Leczenie chorych z HF powinno być ukierunkowane nie tylko na redukcję objawów i zwiększenie jakości życia, ale przede wszystkim na poprawę rokowania, a więc zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zaostrzeń HF oraz śmiertelności<sup>[1]</sup>. Do leków modyfikujących przebieg HF należą: ACEI/ARB, β-bloker, MRA, iwabradyna oraz uwzględniony w najnowszych wytycznych walsartan/sakubitril<sup>[1]</sup>. Spironolakton lub eplerenon są zalecane u wszystkich objawowych pomimo leczenia ACEI/ARB oraz β-blokerem pacjentów (NYHA II-IV) z HFrEF (LVEF ≤35%) celem zmniejszenia śmiertelności i częstości hospitalizacji z powodu HF (Rycina 2)<sup>[1]</sup>.

Podobnie jak u innych chorych preferowany jest eplerenon, przede wszystkim z powodu mniejszego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz interakcji z innymi lekami. Warto pamiętać o zasadzie „start low – go slow”, która dotyczy terapii większością leków stosowanych w HF. Leczenie eplerenonem powinno się rozpocząć od dawki 12,5-25 mg/dobę, dążąc do 50 mg/dobę. Ponadto należy zwrócić szczególną uwagę na edukację chorego oraz monitorowanie przebiegu leczenia (Rycina 3).

Biorąc pod uwagę fakt, że najczęstszym powikłaniem leczenia jest hiperkaliemia, zaleca się regularną kontrolę poziomu elektrolitów i eGFR we krwi oraz wdrożenie odpowiedniego postępowania w przypadku istotnej hiperkaliemii (>5,5 mmol/l) lub dysfunkcji nerek (kreatynina >2,5 mg/dl, >221 umol/l, eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; rycina 4).

### Miejsce eplerenonu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

W świetle najnowszych wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia chorych z HTN terapia samoistnego HTN opiera się na stosowaniu niemal od początku, z nielicznymi wyjątkami, leczenia skojarzonego<sup>[4]</sup>. Podstawę leczenia stanowią ACEI, ARB, diuretyki tiazydowe, blokery kanału wapniowego oraz β-blokery. Wśród nich istnieją połączenia preferowane i możliwe; jedynym niezalecanym jest kojarzenie ACEI z ARB<sup>[4]</sup>. Antagoniści receptora mineralokortykoidów mogą być również stosowani w leczeniu HTN, ale są to leki dalszego rzutu. W niektórych sytuacjach klinicznych MRA należą do szczególnie zalecanych, np. u chorych z HTN i HF, prawdziwie opornym HTN oraz niektórymi postaciami nadciśnienia wtórnego. W większości przypadków leczenie kombinacją 2-3 leków hipotensyjnych pozwala skutecznie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi (BP, blood pressure). Niemniej jednak u blisko 1/5 chorych z HTN występuje hiperaldosteronizm pierwotny, który jest jednocześnie jedną z najczęstszych przyczyn wtórnego HTN. W tej grupie chorych MRA mogą istotnie zwiększyć efektywność leczenia i poprawić istotnie kontrolę BP. Antagoniści receptora mineralokortykoidów jako leki hipotensyjne są również pomocni w terapii chorych z prawdziwie opornym HTN, a więc leczonych przynajmniej trzema lekami hipotensyjnymi, w tym diuretykiem, oraz nadal podwyższonymi wartościami BP<sup>[4]</sup>.

### Podsumowanie

Leki wpływające na RAAS stanowią podstawę leczenia farmakologicznego wielu chorób układu krążenia. Eplerenon, główny przedstawiciel MRA, jest stosowany w kardiologii przede wszystkim u chorych z niewydolnością serca oraz po

zawale mięśnia sercowego jako jeden z leków poprawiających rokowanie. Eplerenon cechuje nie tylko duża skuteczność działania, ale także bezpieczeństwo stosowania oraz stosunkowo niskie w porównaniu z innymi MRA ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, co czyni go cennym narzędziem terapeutycznym, przydatnym w codziennej praktyce klinicznej.

### Piśmiennictwo:

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 10: 1037–1147; DOI: 10.5603/KP.2016.0141.
2. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. *Kardiologia Polska* 2018; 76, 2: 229–313; DOI: 10.5603/KP.2018.0041.
3. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiologia Polska* 2015; 73, 12: 1207–1294; DOI: 10.5603/KP.2015.0243.
4. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *Journal of Hypertension* 2018, 36: 1953–2041.
5. Kapłon-Cieślicka A, Filipiak KJ. Eplerenon – co wiadomo o tym leku na początku 2009 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 6: 26-36.
6. Szymański FM, Filipiak KJ, Mamcarz A. i wsp. Eplerenon w codziennej praktyce – aktualne miejsce w terapii i perspektywy stosowania w Polsce. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiologica* 2015; 10; 4: 288.
7. Indeks leków medycyny praktycznej. [www.mp.pl](http://www.mp.pl).
8. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. 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(14): 1309-1321, doi:10.1056/NEJMoa030207, indexed in Pubmed: 12668699.
9. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364(1): 11–21, doi: 10.1056/NEJMoa1009492, indexed in Pubmed: 21073363.
10. Girerd N, Collier T, Pocock S, et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J.* 2015; 36(34): 2310–2317, doi: 10.1093/eurheartj/ehv273, indexed in Pubmed: 26093641.
11. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al. REMINDER Investigators, REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J.* 2014; 35(34): 2295–2302, doi:10.1093/eurheartj/ehu164, indexed in Pubmed: 24780614.