

Rizika spojená s podáváním inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu

MUDr. František Kulič

Jsou popsáni dva pacienti se závažnou hyperkalémií, která vznikla při kombinaci inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu se spironolaktonem.

Klíčová slova: inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, spironolakton, hyperkalémie.

Kazuistika 1

Devětasátiroční pacient se přestěhoval z jiného kraje, proto některé údaje nejsou úplné, některé chybějí. V anamnéze udával před 27 lety srdeční infarkt, trvalou fibrilaci síní, před několika lety mu byl implantován kardiostimulátor, neví přesně proč. Léčí se pro diabetes mellitus, hypertenzi a dyslipidemii. V r. 2004 byl hospitalizován pro srdeční selhání. Před lety mu byla provedena cholecystektomie a operace výřezu meziobratlové ploténky v bederní páteři, kdysi měl duodenální vřed.

Užíval furosemid (Furosemid forte) 250 mg tbl. 1/2-0-0, digoxin (Digoxin) 0,250 mg tbl. 1/2-0-0, retardovaný nitroglycerin (Nitropelet) 2,5 mg tbl. 1-1-0, omeprazol (Helicid) 20 mg tob. 1-0-1, acetylosalicylovou kyselinu (Godasal) 100 mg 0-1-0, neretardovaný verapamil (Lekoptin) 40 mg 1-1-1, allopurinol (Apo-allopurinol) 100 mg 1-0-1, cila-zapril (Inhibase) 2,5 mg 1-0-1, spironolakton (Verospiron) 25 mg 1-1-1, metformin (Glucophage) 1000 mg 1-0-1/2, glimepirid (Amaryl) 3 mg 1-0-0, moxonidin (Cynt) 0,2 mg 1-0-0.

V nové diabetologické ordinaci bylo při prvním návštěvě provedeno i základní laboratorní vyšetření a pro zjištěný nález byl pacient ihned odeslán do nemocnice.

Při přijetí udával, že nemá vůbec žádné potíže a že mu krev (kromě glykémie) nikdo nevyšetřoval už několik let.

V laboratoři byly lačné glykémie kolem 6,0 mmol/l (normální lačná glykémie je 3,6–6,1), urea 28,1 mmol/l (norma 2,5–8,3), kreatinin 233 μmol/l (norma pro muže 62–115), natremie 132 mmol/l (135–145), kalémie 7,4 mmol/l (3,5–5,6), ostatní laboratorní ukazatele, včetně acidobazické rovnováhy, se od normy lišily minimálně. Koncentrace digoxinu byla 1,68 nmol/l (hodnoty, které dle studie DIG vedly ke snížení morbidit i mortality, ležely

v rozmezí 0,64–1,15 (1)). Na EKG byla plně stimulovaná akce.

Pacient byl léčen infuzemi glukózy s inzulinem, fyziologického roztoku, iontoměničem (Resonium Ca), byl vysazen cila-zapril, spironolakton, glimepirid a metformin a zahájena léčba inzulinem. Po této léčbě a zavodnění se kalémie a natremie znormalizovaly, renální funkce se zlepšily (kreatininémie klesla na 157 μmol/l).

Pacient byl propuštěn s léčbou: furosemid (Furon) 40 mg 1-1-0, inzulín Mixtard30 11-0-0 j., Apo-allopurinol 100 mg 1-0-1, carvedilol (Atram) 6,25 mg 1-0-1, Godasal 100 mg 1-0-0, Apo-ome 20 mg 1-0-1, Nitropelet 2,5 mg 1-0-0, Digoxin 0,125 mg 1-0-0.

Kazuistika 2

Čtyřiaosmdesátiletá pacientka se léčí asi 22 let pro diabetes mellitus, 6 let inzulinem, asi 7 let má hypertenzi, před 5 lety prodělala infarkt myokardu, následně jí byl implantován několikanásobný aortokoronární bypass. Má fixovanou fibrilaci síní, echokardiograficky prokázanou zhoršenou systolickou funkci levé komory srdeční. Před 50 lety byla provedena cholecystektomie. Od 25 let nekouří.

Užívá inzulíny Actrapid 20-16-0 a Mixtard 30 0-0-12, Warfarin 5 mg 0-1-0, Verospiron 25 mg 1-0-0, perindopril (Prestarium) 4 mg 1-0-0, retardovaný metoprolol (Betacloc ZOK) 25 mg 1-0-0, Furon 40 mg 1-0-0, Kalium chloratum 1-0-1, retardovaný izosorbid mononitrát (Monomack depot) 100 mg 1/2-0-0, Digoxin 0,125 mg 1-0-0, famotidin (Famosan) 20 mg 0-1-0. Na bolesti kolen při gonartróze občas užívá různá nesteroidní antirevmatika.

Byla přivezena do nemocnice sanitou RZP, protože se jí při nákupech ve městě udělalo slabo, málem upadla.

V laboratoři bylo zjištěno: kalémie 7,0 mmol/l, Na 127 mmol/l, kreatinin 202 μmol/l (norma pro ženy 53–97), urea 24,7 mmol/l.

Byla léčena infuzemi fyziologického roztoku, glukózy s inzulinem, iontoměničem. Během pobytu se stav stabilizoval, kalémie a natremie se upravily, renální funkce se zlepšily.

Při propuštění bylo doporučeno: inzulíny, Famosan, Betaloc ZOK, Monomack depot a warfarin stejně, dále Furon 1/2-0-0, na bolesti kolen kombinaci paracetamolu a tramadolu (Zaldiar).

Léčba srdeční slabosti je komplikovaná, je třeba zohlednit řadu skutečností. V našem písemnictví je asi nejstručněji, nejprůhledněji a přitom s ohledem na nejnovější poznatky zpracována v Doporučení České kardiologické společnosti (Doporučení) z r. 2006 (8). V dalším textu chci upozornit jen na nejdůležitější body, zejména ty, které se týkají uvedených kazuistik. V ostatním odkazuji na zmíněné Doporučení (8).

K **režimovým opatřením** patří omezení příjmu soli na méně než 5 g denně, přizpůsobení fyzické aktivity stavu kompenzace, ne kouření. Patří sem i denní sledování tělesné hmotnosti, jejíž růst může upozornit na retenci tekutin dříve, než se objeví otoky a poučení mu pacientovi umožní reagovat zvýšením dávky diuretika (8).

Základem farmakoterapie jsou **inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu** (ACE-I). V této indikaci by se měly používat ty přípravky (a v takových dávkách), jejichž účinek byl prokázán klinickými studiemi. I malá dávka je lepší než nic, ale neznamená to, že se s ní máme trvale spokojit; měli bychom se snažit postupně dosáhnout doporučeného maxima za samozřejmého předpokladu dobré tolerance. Pokud se při zvyšování dávky vyskytne nežádoucí účinek (zhoršování renálních funkcí, symptomatická hypotenze, hyperkalémie), užíjeme té nejvyšší dávky, kterou pacient ještě bez problémů snáší. Kašel, nebo angioneurotický otok nejsou závislé na dávce a jestliže se objeví, musíme léčbu ukončit. Velmi podobnou skupinou jsou **blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II** (ARB) s podobnými problémy (až na výskyt kašle). Zde je snad třeba jen připomenout nutnost podávat losartan dvakrát denně pro jeho krátký poločas. Přes velmi blízký mechanismus účinku je prospěšné v některých případech ACE-I a ARB kombinovat (8).

Další skupinou léků, které se v posledních letech zařadily mezi základní, jsou některé

betablokátory (BB) – carvedilol, bisoprolol, metoprolol ve formě s řízeným uvolňováním (forma ZOK). Ještě před přibližně 15 lety byly BB považovány u srdečního selhání za kontraindikované, ale řada studií s uvedenými BB prokázala velmi příznivý účinek na morbiditu i mortalitu. Pro jiné BB však studie chybějí, nebo jsou jejich výsledky rozpačité, a proto se mají v této indikaci užívat jen ty s prokázaným účinkem a v doporučených dávkách. Zahajovat léčbu je však třeba dávkou co nejnižší a pozvolna s ní stoupat k maximálně tolerované (8).

Při retenci tekutin se neobejdeme bez **diuretik**, především furosemidu (zřídka v kombinaci s malou dávkou hydrochlorothaizidu). Dávka furosemidu závisí na renálních funkcích a na diuretické odpovědi. Při nadměrné dávce hrozí dehydratace, minerálový rozvrat, zhoršení renálních funkcí. Nedostatečná diuréza může být vedle nedostatečné dávky způsobena i non-compliancí (pacienti se mohou cítit obtěžováni nadměrným močením), nebo užíváním nesteroidních antirevmatik (8).

Dalšími léky s diuretickým působením jsou **blokátory aldosteronového receptoru** (BRA) – spironolakton a eplerenon. V do-

poručených malých dávkách nezvýší příliš diurézu, ale bloádou účinku aldosteronu brání jeho negativnímu působení na myokard a cévy. Účinek spironolaktonu prokázala studie RALES – jeho přidání pacientům s těžkým srdečním selháním, léčeným ACE-I, kličkovým diuretikem, digoxinem a v malém procentu i betablokátořem, zlepšilo klinický stav, snížilo počet hospitalizací a v průběhu 2 let snížilo mortalitu o 30 % (6). Podobně dopadla studie EPHEsus s eplerenonem (5).

S podáváním BRA je však spojeno významné riziko hyperkalémie, zvláště při kombinaci s ACE-I nebo ARB. Je tedy třeba se při tom vyhnout podávání jiných kalium šetřících diuretik (amilorid), i jiných látek, které snižují vylučování kalia (trimetoprim, heparin). Substituce kalia (Kalium chloratum, Cardilan) je možná jen při sklonu k hypokalémii. (Stejně tak je třeba vyhnout se používání „dietní soli“, kde je NaCl nahrazen z velké části solemi draselnými.) Pacienti léčené kombinací BRA + ACE-I/ARB je třeba pravidelně a často kontrolovat (8). Zvýšené opatrnosti je třeba u starých nemocných, u nemocných s diabetem a u lidí se zhoršenými renálními funkcemi, nebo s kalémií na horní hranici normy (8).

Asi u 10 % mužů může po spironolaktonu vzniknout gynekomastie nebo mastodynie. Jedním řešením zde je lék vysadit, nebo změnit na (podstatně dražší) eplerenon (8).

V podstatě již od popisu Williamem Witheringem v r. 1785 (10) byly hlavním lékem srdeční slabosti srdeční glykosidy, v současnosti představované téměř výhradně **digoxinem**. V době, kdy se objevily nové léky, především ACE-I a začal být prosazován požadavek na průkaz účinnosti a bezpečnosti léku randomizovanou klinickou studií (to digoxin dlouho neměl), nastal od používání digoxinu určitý odklon. Svě místo si uchoval jen při léčbě srdeční slabosti pacientů s fibrilací síní. Teprve studie DIG prokázala, že digoxin i u pacientů se sinusovým rytmem významně snižuje počet hospitalizací pro srdeční selhání a dopad na mortalitu má přinejhorším neutrální (9). Nedávná nová analýza této studie zjistila, že při koncentracích 0,64–1,15 nmol/l, dříve považovaných za subterapeutické, došlo jak proti placebo, tak proti koncentracím vyšším i ke snížení mortality, a to i u pacientů, kde srdeční selhání bylo způsobeno diastolickou dysfunkcí levé komory (1). Při takových koncentracích je pozitivně inotropní efekt digoxinu nevýznamný, zůstává však

významné potlačení sympatoadrenální aktivity, která chronické srdečním selhání provází.

K farmakoterapii pacientů se srdečním selháním patří také antiagregační, nebo anti-koagulační léčba a v indikovaných případech i podávání statinů (8).

Vedle farmakoterapie je v některých případech nutné použít eliminační metody (hemofiltrace), kardiostimulaci, revaskularizaci myokardu (koronární angioplastika, nebo aortokoronární bypass), zásahy na srdečních chlopních, či srdeční transplantaci (8).

Uvedené kazuistiky demonstrují, že nebezpečí léčby srdečního selhání, na která upozorňuje literatura (8), jsou reálná a je nutno s nimi počítat.

Používání spironolaktону se rozšířilo po publikaci už zmíněné studie RALES. V následujících letech se ale několikanásobně zvýšil počet pacientů s hyperkalémií, která vznikla při kombinaci s ACE-I (3, 4, 11) – např. v Austrálii trojnásobně stoupl počet hospitalizací pro hyperkalémií a trojnásobně stoupl i počet úmrtí na tuto komplikaci (2). Podobně nebezpečná je rovněž kombinace spironolaktону s ARB (11).

Vysvětlení spočívá v tom, že do studie RALES nebyli zařazeni pacienti s renální insuficiencí, ani pacienti se vstupní kalémií 5,0 mmol/l a více. Cílová dávka spironolaktону byla sice 50 mg, ale většina pacientů dostávala pouze 12,5–25 mg. Všichni účastníci byli pravidelně klinicky i laboratorně sledováni a při zvyšování kalémie či kreatininemie se dávka spironolaktону snížila, nebo se lék úplně vysadil (6). Pokud se nepostupuje stejně, hrozí riziko závažných komplikací.

Má-li pacient v první kazuistice pravdu, že mu nikdo nekontroloval laboratoř už několik let, ukazuje to navíc i na zcela nedostatečnou péči. Podle doporučení České diabetologické společnosti má být každý diabetik léčený perorálními antidiabetiky komplexně vyšetřen (včetně laboratoře) 1× ročně a následně kontrolován každých 3–6 měsíců s tím, že při těchto návštěvách se mají opakovat vyšetření, u nichž byla zjištěna patologická hodnota (7). Pokud by se postupovalo podle těchto pokynů, jistě by se zabránilo nejen diskutované hyperkalémií, ale včas by se odhalilo i zhoršování renálních funkcí, a to by pak muselo vést k vy-

sazení metforminu, který je při takto pokročilé renální insuficienci absolutně kontraindikovaný. (Pro mě je tento případ navíc důkazem velké bezpečnosti metforminu, který – i když byl užít v situaci, kdy užíván být nesmí – pacienta naštěstí nepoškodil. V žádném případě na to ale nelze spoléhat; jiný pacient ve stejné situaci by mohl zemřít na obávanou laktátovou acidózu.)

Závěrem bych chtěl znovu připomenout, že léčba srdečního selhání je obtížná, má být komplexní a uváděná kombinace léků do ní patří. Je však třeba pamatovat na nebezpečí s ní spojená a pacienta pravidelně kontrolovat, aby se případným komplikacím zabránilo.

Je jistě namístě otázka, zda pacientům neměl být znovu nasazen ACE-I nebo ARB, ale spouť v malé dávce. Pro ošetřující lékaře byla však obava z toho, že by se mohla podobná situace opakovat, tak velká, že se rozhodli tuto léčbu nezahajovat.

MUDr. František Kulíč

Masarykova nemocnice

Sociální péče 12a, 401 13 Ústí nad Labem

e-mail: frantisek.kulic@mnul.cz

Literatura

1. Ahmed A et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalisation in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178–186.
2. Aust Adv Drug Reactions Bull 2005; 24: 7–8.
3. Bozkurt B et al. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 211–214.
4. Juurlink et al. Rates of hyperkalemia after publication of the RALES. *Arch Intern Med* 2004; 351: 543–551.
5. Pitt B et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.
6. Pitt B et al. The Effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
7. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu, schválené výborem České diabetologické společnosti dne 18. 5. 2007.
8. Špinar J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49: K5–K34.
9. The digitalis investigation group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
10. Withering W An account of the foxglove and some of its medical uses; with practical remarks on the dropsy, and some other diseases. Publ Swinney, Birmingham 1785.
11. Wrenger E et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers. *BMJ* 2003; 327: 147–149.