

Je aldosteron endogenním kardiovaskulárním toxinem?

Aldosteron jako hlavní lidský mineralokortikoid zásadním způsobem ovlivňuje volumovou, elektrolytovou a tlakovou homeostázu. Autonomní nadprodukce aldosteronu adenomem nebo nodulární hyperplazií nadledvin je anatomickým podkladem různých typů primárního hyperaldosteronismu (PA). Jeho klinický obraz, diagnostika a léčba byl opakovaně diskutován v našem i zahraničním písemnictví. Reaktivní zvýšení sekrece a plazmatické koncentrace aldosteronu u srdečního selhání nebo u renálních a jaterních onemocnění přispívá ke klinické manifestaci edémových stavů, provázejících pokročilé fáze těchto onemocnění.

Aldosteron, vedle účasti na klinickém obrazu PA a zvýšení krevního tlaku (TK), má však i další pleiotropní tkáňové účinky, které nás nutí k zamyšlení, zda nepřiměřeně zvýšené koncentrace aldosteronu nepůsobí orgánová poškození jako endogenní „kardiovaskulární toxin“. Pacienti s PA (Connovým syndromem) mají výraznější hypertrofii levé komory a vyšší frekvenci kardiovaskulárních příhod než pacienti s esenciální hypertenzí při porovnatelných hodnotách krevního tlaku. U pacientů s PA může oxidační stres spouštět subklinické endoteliální zánětlivé změny s následnou myokardiální fibrózou, akcentovanou vysokým příívodem sodíku. Aldosteronem vyvolaná cévní zánětlivá odpověď je nezávislá na zvýšení TK a je charakterizována perivaskulární leukocytární infiltrací a fibrinoidní remodelací cévního hladkého svalstva.

K průkazu endoteliálního subklinického zánětu nejčastěji využíváme stanovení koncentrací ultrasenzitivního C-reaktivního proteinu. Profibrotický účinek aldosteronu na endoteliální a myokardiální tkáň je přičítán zvýšenému oxidačnímu stresu a endoteliálnímu zánětu. Svědčí pro to nálezy vyšší koncentrace malondialdehydu (MDA) a aminoterminálního propeptidu prokolagenu I a III (PINP). Úlohu aldosteronu při vzniku myokardiální fibrózy nepřímo potvrzuje její regrese po léčbě spironolaktonem a rozdíly mezi PA a esenciální hypertenzí u pacientů se stejným TK. Nadbytek ukládání depozit kolagenu, který je zprostředkován interakcí aldosteronu s tkáňovými mineralokortikoidními receptory (MR), může přispívat k srdeční hypertrofii, vzniku infarktu myokardu nebo srdečního selhání.

Klinické studie posledního desetiletí RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) a EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) prokázaly terapeutický přínos užití přímých inhibitorů mineralokortikoidních receptorů, a to i u pacientů již léčených inhibitory angiotensin I-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II. Přídavný léčebný účinek blokátorů mineralokortikoidních receptorů u pacientů současně již léčených jinými inhibitory SRA svědčí pro přímý nepříznivý vliv aldosteronu u těchto stavů. Tyto nálezy podporují názory na aldosteron jako na „endogenní kardiovaskulární toxin“ s pleiotropním účinkem.

Pokud jde o rozložení a četnosti mineralokortikoidních receptorů v jednotlivých tkáních mimo ledvinu, tak nejvíce jsou prokazovány v myokardu, cévách a mozku. Těmto tkáňovým mineralokortikoidním receptorům se přičítají parakrinní lokální účinky aldosteronu ve jmenovaných tkáních. Pozitivní sodíková bilance vede k nadměrné aktivaci mineralokortikoidních receptorů, a potencuje tak účinek aldosteronu.

Dříve předpokládaná extraadrenální syntéza aldosteronu přímo v myokardu nebyla posledními pracemi jednoznačně potvrzena. Množství tkáňového aldosteronu v myokardu odráží jeho vychytávání z cirkulující krve v závislosti na jeho plazmatických koncentracích. Ty jsou výrazně zvýšeny u selhávajícího myokardu. V myokardu je aldosteron lokalizován intracelulárně, především v jádře, kde působí prostřednictvím intranukleárních DNA a RNA. Tento genomický účinek vede ke zvýšené tvorbě enzymů nutných pro jeho patofyziologické působení. Menší část aldosteronu je vázána na buněčnou membránu, kde se předpokládají dosud nepotvrzené specifické membránové mineralokortikoidní receptory. Připouští se také, že malá část účinku aldosteronu je zprostředkována non-mineralokortikoidními receptory.

Mezi patofyziologické kardiální účinky aldosteronu zprostředkované receptory patří ovlivnění endoteliální funkce a morfologie cévní stěny s následnou fibrózou a hypertrofií. Důležitou úlohu zde hraje oxidační stres, zvýšená tvorba reaktivních kyslíkových radikálů a aktivace metaloproteáz. Změny srdeční inotropie negativně ovlivňují koronární průtok a přispívají k proarytmogennímu účinku.

Dalším patofyziologickým jevem, který přispívá ke zvýšení aktivity mineralokortikoidních receptorů, je „vymanění se aldosteronu z inhibičního vlivu inhibitorů ACE“. Léčba inhibitory ACE vede po počátečním poklesu aldosteronu u 10–53 % pacientů s chronickým srdečním selháním k pozvolnému zvyšování plazmatických koncentrací aldosteronu a nárůstu aktivity mineralokortikoidních receptorů. Vyšší plazmatické koncentrace aldosteronu bývá asociována s hypertrofií levé srdeční komory, poklesem námažové funkční kapacity a albuminurií s následným poklesem glomerulární filtrace.

Aldosteron se uplatňuje na zvýšení TK a vývoji hypertenze prostřednictvím retence sodíku a zmnožením extracelulární tekutiny. Dalšími mechanismy, jímž se připisuje významný patofyziologický podíl na urychlení orgánových změn, je vliv aldosteronu na rychlost pulsové vlny (její urychlení) a s tím související zvýšení pulsního a centrálního tlaku.

Aldosteron ovlivňuje všechny tři vrstvy cévní stěny. Na endotelu dochází ke zvětšení a nerovnoměrnosti endoteliálních buněk. Vedle těchto morfologických změn endoteliálních buněk se mění také jejich funkční vlastnosti, jako je změna modulu elasticity koronárních endoteliálních buněk, přispívajících k endoteliální dysfunkci. Nepříznivé endoteliální změny po léčbě blokátorem mineralokortikoidních receptorů eplerenonem ustupují. Tato

příznivá odezva je potencována dietou s omezením chloridu sodného. Endoteliální dysfunkce přispívá ke zvýšení trombogenicity a doprovodná koronární vaskulopatie podporuje vznik mikrotrombů a následných mikroinfarktů. Spolu s poklesem krevního průtoku podporují tyto změny vznik perivaskulární a myokardiální intersticiální fibrózy. Regrese perivaskulárních a intersticiálních depozit kolagenu je příznivě ovlivnitelná léčbou eplerenonem a podporována omezením přívodu soli.

Aldosteron má rovněž mnohočetný trofický účinek na myokard levé komory a buňky cévní stěny, který vede ve svých důsledcích spolu s myokardiální fibrózou k srdeční dilataci a dysfunkci. Pro patogenetický podíl aldosteronu svědčí i normalizace nižší ejekční frakce a frakčního zkrácení po akutním infarktu myokardu do čtyř týdnů při léčbě eplerenonem.

Aldosteron ovlivňuje také sympatoadrenální aktivitu, a to dvojím mechanismem. Přes centrální nervový systém zvyšuje sympatickou a snižuje parasympatickou aktivitu. Na periférii pak aldosteron blokuje vychytávání noradrenalinu v srdci, a zvyšuje tak pohotovost k arytmiím a náhlé srdeční smrti. Léčba blokátory mineralokortikoidních receptorů, např. spironolaktonem, tento efekt omezuje. Klinicky se to projeví snížením srdeční frekvence, zvýšením pulsové variability a disperze intervalu QT. U hypertoniků léčených spironolaktonem dochází k redukci sympatoneuronální aktivity přispívající k antiarytmogennímu účinku léčby. Komplexní příznivé účinky blokátorů mineralokortikoidních receptorů spironolaktonu a eplerenonu ve studiích RALES a EPHEsus se klinicky projeví poklesem výskytu

náhlé srdeční smrti a obecně příznivým účinkem eplerenonu při akutním infarktu myokardu.

Početná populace pacientů s hypertenzí, diabetem a ischemickou chorobou srdeční, léčená inhibitory ACE/blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II a beta-blokátory, u nichž dochází k vývoji srdečního selhání i přes zavedenou léčbu těmito léčivy, vyvolávají závažnou otázku o současné léčbě pacientů se srdečním selháním, týkající se dostatečnosti dávky neurohumorálních blokátorů, vývoje infarktu myokardu a myokardiálního jizvení nebo vývoji určité formy tolerance (aldosteron escape).

Závěry: Z prezentovaného přehledu o tkáňovém účinku aldosteronu a vlivu podávání jeho blokátorů vyplývá, že aldosteron ve fyziologických koncentracích je nutný k udržení tlakové a volumové rovnováhy. Avšak kardiiovaskulární poškození nepřiměřeně vysokou koncentrací aldosteronu podporuje úvahy, že se aldosteron svým pleiotropním tkáňovým účinkem může nepříznivě uplatňovat jako endogenní kardiiovaskulární toxin.

Prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.,
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN,
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2