

Spironolactone and its use in the treatment of arterial hypertension in real world practice in the Slovak Republic

Spironolaktón a jeho používanie v liečbe artériovej hypertenzie v podmienkach reálnej praxe v Slovenskej republike

Szalay T¹, Tulejová H², Mužik R³, Halušťoková K², Hatala R⁴

¹Stredoeurópsky inštitút pre zdravotnú politiku – Health Policy Institute, Bratislava, Slovenská republika

Szalay T, Tulejová H, Mužik R, Halušťoková K, Hatala R. **Spironolactone and its use in the treatment of arterial hypertension in real world practice in the Slovak Republic.** Cardiology Lett. 2021;30(2):104–110
Abstract. Spironolactone is a mineralocorticoid receptor antagonist that has been used in internal medicine for over 60 years, especially in the treatment of fluid retention. Based on evidence-based medicine, an explicit indication for the administration of spironolactone for the treatment of resistant hypertension not sufficiently responsive to the triple combination of antihypertensives (optimal: renin angiotensin system blocker + calcium channel blocker + diuretic) was included in the European ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension for the first time in 2018.

The aim of the work was a retrospective analysis of the use of spironolactone in the treatment of primary arterial hypertension in outpatient practice in Slovakia.

Data set and methods: The subject of the analysis was the prescription of antihypertensives in 155,359 patients treated for hypertension during the 12-month reference period (10/2017–9/2018). Administrative data from the health insurance company were used to classify hypertension and comorbidities affecting the pharmacotherapy of hypertension. We also analyzed the data with a focus on subgroups: 1. uncomplicated hypertension – hypertension without comorbidities, 2. hypertension in combination with coronary heart disease, 3. hypertension in combination with diabetes mellitus and 4. hypertension in combination with heart failure.
Results: The overall prescription of spironolactone was very low during the reference period – the drug was prescribed to 2 010 patients (1.3%). In most patients (n = 1 097; 54.6%), spironolactone was prescribed, earlier than after 3 drugs. Patients in combination with heart failure had spironolactone prescribed 3.5 times more often than other patients with hypertension.

Conclusions: Despite its potential, spironolactone was rarely used in Slovakia during the reference period in the treatment of hypertension. When used, it was mostly in drug combinations that do not comply with the latest guidelines. The implementation of recommendations for the use of aldosterone antagonists in the treatment of primary hypertension in real world practice in the Slovak Republic will require targeted education of all physicians involved in the management of hypertensive patients. Fig. 4, Tab. 1, Ref. 17, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: hypertension – spironolactone – eplerenone – mineralocorticoid receptor antagonist – ESH/ESC guidelines 2013 – ESH/ESC guidelines 2018

Szalay T, Tulejová H, Mužik R, Halušťoková K, Hatala R. **Spironolaktón a jeho používanie v liečbe artériovej hypertenzie v podmienkach reálnej praxe v Slovenskej republike.** Cardiology Lett. 2021;30(2):104–110

Zo ¹Stredoeurópskeho inštitútu pre zdravotnú politiku – Health Policy Institute, Bratislava, ²Advance Healthcare Management Consulting, s. r. o., Bratislava, ³Dôvera, zdravotná poisťovňa, a. s. a ⁴Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 13. apríla 2021; prijaté dňa 5. mája 2021

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Tomáš Szalay, PhD., Stredoeurópsky inštitút pre zdravotnú politiku – Health Policy Institute, Miletičova 21, 821 08 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: szalay@hpi.sk

Abstrakt. Spironolaktón je blokátor mineralokortikoidných receptorov, ktorý sa používa v internej medicíne viac ako 60 rokov, najmä v liečbe retencie tekutín. Na základe medicíny dôkazov bola v roku 2018 do európskych Odporúčaní ESH/ESC pre manažment artériovej hypertenzie po prvýkrát zahrnutá explicitná indikácia pre podávanie spironolaktónu na liečbu rezistentnej hypertenzie nereagujúcej dostatočne na trojkombináciu antihypertenzív (optimálne: blokátor renín-angiotenzínového systému + kalciový blokátor + diuretikum). Cieľom práce bola retrospektívna analýza využitia spironolaktónu v liečbe primárnej artériovej hypertenzie v ambulantnej praxi na Slovensku.

Súbor a metodika: Predmetom analýzy bola preskripcia antihypertenzív u 155 359 liečených hypertonikov počas 12-mesačného sledovaného obdobia (10/2017 – 9/2018). Na klasifikáciu hypertenzie a komorbidít ovplyvňujúcich farmakoterapiu hypertenzie sa použili administratívne dáta zdravotnej poisťovne. Analyzovali sme údaje aj so zameraním na podskupiny: 1. nekomplikovaná hypertenzia bez komorbidít, 2. hypertenzia s koronárnou chorobou srdca, 3. hypertenzia s diabetes mellitus a 4. hypertenzia so srdcovým zlyhávaním. **Výsledky:** Celková preskripcia spironolaktónu bola v uvedenom období veľmi nízka – liek bol predpísaný 2 010 pacientom (1,3 %). Väčšina pacientov (n = 1 097; 54,6 %) bol spironolaktón predpísaný do kombinácie skôr ako po troch liekoch. Pacientom so srdcovým zlyhávaním bol spironolaktón predpisovaný 3,5-krát častejšie ako ostatným hypertonikom.

Záver: Spironolaktón sa na Slovensku v sledovanom období napriek svojmu potenciálu používal v liečbe hypertenzie zriedkavo, a to väčšinou v liekových kombináciách, ktoré nie sú v súlade s najnovšími odporúčaniami. Implementácia odporúčaní pre používanie antagonistov aldosterónu v liečbe primárnej hypertenzie si v podmienkach reálnej praxe v SR vyžiada cieľenú edukáciu všetkých lekárov, ktorí sa podieľajú na manažmente hypertonikov. Obr. 4, Tab. 1, Lit. 17, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: hypertenzia – spironolaktón – eplerenón – blokátor mineralokortikoidných receptorov – Odporúčania ESH/ESC 2013 – Odporúčania ESH/ESC 2018

Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie ESH/ESC (2018) (1) (ďalej ako „*Odporúčania ESH/ESC 2018*“) priniesli na základe nových dôkazov oproti predchádzajúcim odporúčaniam z roku 2013 (2) (ďalej ako „*Odporúčania ESH/ESC 2013*“) aktualizovaný a podrobnejší algoritmus farmakoterapie rezistentnej hypertenzie. Ako ďalší liek voľby odporúčajú pridať k trojkombinácii antihypertenzív nízku dávku spironolaktónu.

Odporúčania ESH/ESC 2013 boli vo vzťahu ku spironolaktónu formulované menej kategoricky. Spomínali jeho účinnosť pri srdcovom zlyhávaní, a uviedli ho ako možnosť v tretej alebo štvrtej línii farmakoterapie rezistentnej hypertenzie. Toto odporúčanie je však v dokumente ESH/ESC 2018 zaradené už do najsilnejšej triedy (I) odporúčaní, kde vládne všeobecná zhoda na prospešnosti, užitočnosti a účinnosti postupu (1).

Spironolaktón je blokátor mineralokortikoidných receptorov. Po metabolizácii v pečeni kompetitívne vytláča aldosterón z väzby na receptory v tubulárnych epitelových bunkách v obličkách. Zasahuje tak do koncového stupňa aktivácie systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý slúži na retenciu vody a sodíka v organizme.

Ak pacient spironolaktón netoleruje, možno namiesto neho použiť eplerenón, ktorý je derivátom spironolaktónu. Vzhľadom na jeho nižšiu afinitu k androgénovým a progesterónovým receptorom má výrazne nižší výskyt gynekomastie ako vedľajšieho účinku liečby. Ďalšie možnosti sú podľa Odporúčaní ESH/ESC 2018 pridanie amiloridu, vysokej dávky iného diuretika (tiazidové, tiazid-like, kľučkové), betablokátoru (bisoprolol) alebo alfablokátoru (doxazosín) (1).

Rezistentná hypertenzia je nekontrolovaná hypertenzia pri vyťaženej trojkombinácii antihypertenzív obsahujúcej diuretikum. Prevalencia rezistentnej hypertenzie sa odhaduje v rozmedzí 5 – 30 % liečených hypertonikov. Po prísnom posúdení prípadov a vylúčení príčin pseudorezistentnej hypertenzie sa očistená prevalencia odhaduje do 10 % liečených pacientov (1, 2). Rezistentná hypertenzia súvisí s vyšším rizikom hypertenziou navodeného orgánového poškodenia, chronickej obličkovej choroby a predčasných kardiovaskulárnych príhod (3).

Randomizovaná britská štúdia PATHWAY-2 dokázala s vysokou mierou významnosti ($p < 0,0001$), že spironolaktón v dávke 25 – 50 mg/deň je jednoznačne najúčinnnejším liekom pridaným k trojkombinácii 1. inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo sartan (ARB) + 2. blokátora kalciových kanálov (BKK) + 3. diuretikum na zvládnutie rezistentnej hypertenzie (4). Za skutočne rezistentnú hypertenziu sa má podľa autorov považovať až taká hypertenzia, ktorá neodpovedá na liečbu ani po pridaní spironolaktónu. Zaradenie spironolaktónu do liečby skutočne rezistentnej hypertenzie odporúčajú aj závery metaanalýzy randomizovaných a nerandomizovaných štúdií (5).

Napriek tomu, že spironolaktón sa klinicky používa už viac ako 60 rokov a jeho účinky sú dlho známe, jeho potenciál v praktickom manažmente hypertenzie sa dostatočne nevyužíva. Analýza štvorročných dát v terciárnom centre na liečbu hypertenzie v Prahe preukázala, že častou príčinou nekontrolovanej hypertenzie je nesprávna kombinácia antihypertenzív, poddávkovanie diuretik a nevyužívanie spironolaktónu v bežnej praxi. V analyzovanom súbore 1 245 pacientov s rezistentnou hypertenziou malo spironolaktón predpísaných 22,2 % pacientov (6).

Algoritmus farmakoterapie hypertenzie podľa Odporúčaní ESH/ESC 2018 zohľadňuje najčastejšie komorbidity, ktoré ovplyvňujú správnu liečbu. Pri nekomplikovanej hypertenzii, hypertenzii sprevádzanej koronárnou chorobou srdca alebo diabetes mellitus sa spironolaktón pridáva v 3. línii liečby k trojkombinácii antihypertenzív z 2. línii. Pri srdcovom zlyhávaní s redukovanou ejekčnou frakciou je pridanie BMR – spironolaktón, eplerenón, amilorid – k trojkombinácii antihypertenzív odporúčané už v 2. línii liečby (1).

Cieľom tejto štúdie bolo zistiť mieru využívania spironolaktónu, ako aj kvantifikovať medzeru medzi preskripciou spironolaktónu v ambulantnej praxi pred zavedením Odporúčaní ESH/ESC 2018 a novým algoritmom farmakoterapie uvedenom v týchto Odporúčaníach.

Metodika

Predmetom analýzy bola preskripcia antihypertenzív u hypertonikov počas 12-mesačného sledovaného obdobia (10/2017 – 9/2018). Na klasifikáciu hypertenzie a komorbidít ovplyvňujúcich farmakoterapiu hypertenzie sa použili administratívne dáta zdravotnej poisťovne o vykázaní zdravotnej starostlivosti.

Pacient s hypertenziou mal v ročnom klasifikačnom období (10/2016 – 9/2017) predpísaných a vybraných aspoň 121 ŠDL (štandardná dávka liečiva) antihypertenzív (z ATC skupín C02, C03, C07, C08, C09), alebo mal v dvojročnom klasifikačnom období (10/2015 – 9/2017) aspoň dva kontakty s lekárom s vykázanou diagnózou hypertenzia (I10-I13 podľa MKCH-10). Do analýzy boli zahrnutí len pacienti, ktorých ošetrojúci lekári v sledovanom období vykazali starostlivosť najmenej u 10 pacientov s hypertenziou. Pacienti, ktorí mali v ročnom období 10/2016 – 9/2017 najmenej dvakrát vykázanú diagnózu sekundárnej hypertenzie (I15, E00, E01, E02, E03, E04, E05, E06, E07, E21.0, E22.0, E24.0, E25, E26.0, C74.1, D35.0), boli z analyzovaného súboru vyradení.

Komorbidity hypertenzie ovplyvňujúce farmakoterapiu sme zadefinovali na základe metodiky podľa literatúry (7 – 10) nasledovne:

- **Diabetes mellitus (DM)**
Pacient s DM mal v ročnom klasifikačnom období (10/2016 – 9/2017) predpísaných 121 ŠDL antidiabetík (z ATC skupiny A10).
- **Koronárna choroba srdca (KCHS)**
Pacient s KCHS mal v ročnom klasifikačnom období (10/2016 – 9/2017) aspoň jeden kontakt s lekárom s diagnózou KCHS (I24, I25 podľa MKCH-10) a zároveň mal predpísaných aspoň 90 ŠDL za rok od prvého vydania lieku pre antiagregačnú terapiu (ATC skupiny B01AC), alebo bol v päťročnom klasifikačnom období (10/2012 – 9/2017) hospitalizovaný s diagnózou KCHS (I20.0, I21, I22, I23, I24, I25 podľa MKCH-10).
- **Srdcové zlyhávanie (SZ)**
Pacient so SZ mal v dvojročnom klasifikačnom období (10/2015 – 9/2017) najmenej dva kontakty s lekárom alebo bol v päťročnom klasifikačnom období (10/2012 – 9/2017) hospitalizovaný s diagnózou SZ (I50, I11.0, I13.0, I13.2 podľa MKCH-10).
- **Fibrilácia predsiení (FP)**
Pacient s FP mal v ročnom klasifikačnom období (10/2016 – 9/2017) aspoň jeden kontakt s lekárom s diagnózou FP (I48 podľa MKCH-10) a zároveň najmenej tri vyšetrenia protrombínového času s diagnózou FP alebo predpísané inhibitory trombínu alebo faktora Xa (z ATC skupín B01AE a B01AF). Za pacienta s FP bol považovaný aj ten, ktorý mal v dvojročnom klasifikačnom období (10/2015 – 9/2017) aspoň dva kontakty s lekárom s diagnózou FP.
- **Chronická choroba obličiek (CHCHO)**
Pacient s CHCHO mal v dvojročnom klasifikačnom období (10/2015 – 9/2017) najmenej dva kontakty s nefrológom, alebo v ročnom klasifikačnom období (10/2016 – 9/2017) aspoň 12 hemodialýz/hemodiafiltrácií, respektíve aspoň 30 peritoneálnych dialýz.
Ak pacient s hypertenziou nespĺňal definíciu niektorej z uvedených komorbidít v klasifikačnom období, ale splnil ju počas sledovaného obdobia, bol zo skúmaného súboru vyradený. Rovnako boli vyradení aj pacienti, ktorým pribudla komorbidita medzi klasifikačným a sledovaným obdobím,

Tabuľka 1 Zoznam analyzovaných skupín predpísaných antihypertenzív

Skupina antihypertenzívnych liečiv	ATC kód*
Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI)	C09A
Blokátory receptorov angiotenzínu II – sartany (ARB)	C09C
Blokátory kalciových kanálov (BKK)	C08
Betablokátory	C07
Tiazidové diuretiká	C03A a C03EA
Blokátory mineralokortikoidných receptorov (BMR)	C03DA01 – spironolaktón C03DA04 – eplerenón
Alfablokátory	C02CA
Centrálne pôsobiace antihypertenzíva a tiazidové deriváty	C02 okrem C02CA

* – vrátane fixných kombinácií liečiva so samostatným ATC kódom liečiva

a pacienti, ktorí v tomto období zmenili zdravotnú poisťovňu alebo zomreli.

Preskripciu sme skúmali pre osem ATC skupín antihypertenzív (**tabuľka 1**) u hypertonikov:

1. bez komorbidít, s DM alebo s KCHS, ktorí mali predmetnú komorbiditu v klasifikačnom období a počas sledovaného obdobia nenadobudli žiadnu ďalšiu komorbiditu ovplyvňujúcu farmakoterapiu,
2. so SZ, ktorí mali v klasifikačnom období SZ a počas sledovaného obdobia nenadobudli žiadnu ďalšiu komorbiditu ovplyvňujúcu farmakoterapiu.

Preskripciu u pacientov s FP a s CHCHO sme neanalyzovali vzhľadom na komplikovanejší algoritmus farmakoterapie väčšmi závislý od klinických dát.

Použitie uvedených liečiv v terapeutických kombináciách bolo na základe administratívnych dát porovnané so štandardom farmakoterapie podľa Odporúčaní ESH/ESC 2018. Vzhľadom na limity administratívnych dát (bez anamnestických a klinických údajov) bola liečba každého pacienta so zreteľom na jeho komorbiditu expertne vyhodnotená, či bola v súlade s Odporúčaniami alebo nie, (respektíve bola ťažšie vyhodnotiteľná bez klinických dát).

Osobitná pozornosť sa venovala využitiu spironolaktónu, respektíve eplerenónu v terapii. Predpisovanie týchto kombinácií bolo porovnané podľa veku pacienta i regiónu. Nákladovosť liečby spironolaktónom sa analyzovala v závislosti od súladu farmakoterapie podľa Odporúčaní ESH/ESC 2018.

Výsledky

Zo 155 359 pacientov s hypertenziou (bez komorbidít, s KCHS, DM alebo SZ) malo 2 010 (1,3 %) predpísaný spironolaktón (eplerenón: 482 pacientov, 0,3 %). Spironolaktón bol najčastejšie predpisovaný v dvojkombinácii (24,1 % všetkých pacientov liečených spironolaktónom) a trojkombinácii (23,6 %); eplerenón bol predpisovaný najčastejšie v trojkombinácii (51,5 % všetkých pacientov liečených eplerenónom).

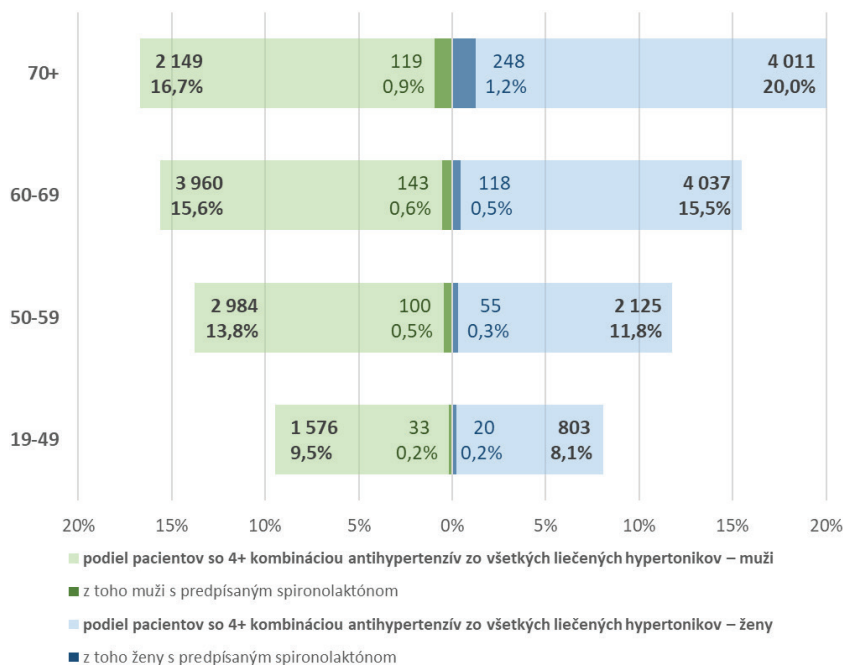
Z 22 485 pacientov s predpísanou kombináciou štyroch alebo viacerých antihypertenzív, 1 047 pacientov (4,7 %) malo predpísaný BMR (spironolaktón: 913 pacientov (4,1 %); eplerenón: 161 pacientov (0,7 %)).

150 pacientov (6,0 % preskripcií BMR) malo predpísaný BMR v monoterapii (spironolaktón: 139 pacientov; eplerenón: 11 pacientov).

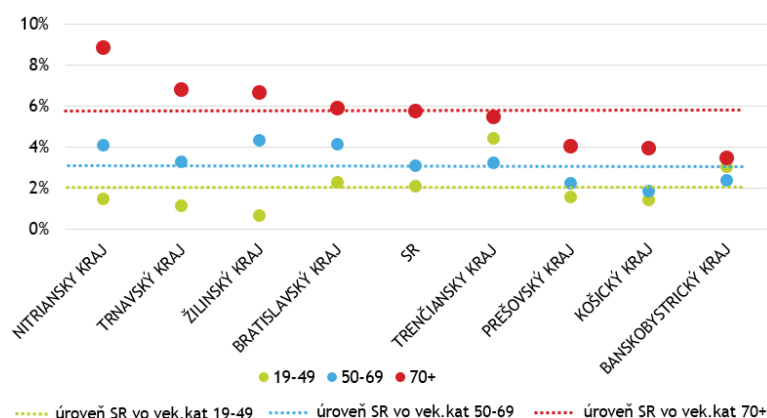
Skupina hypertonikov bez komorbidít, s KCHS alebo s DM

Z celkového počtu 150 692 pacientov v tejto skupine malo predpísaný spironolaktón 1 813 pacientov (1,2 %). Z nich väčšina (53,9 %) ho mala predpísaný v menej ako štvorkombinácii: v monoterapii (n = 127; 7,0 %), v dvojkombinácii (n = 442; 24,4 %) alebo v trojkombinácii antihypertenzív (n = 408; 22,5 %).

Kombináciu štyroch alebo viacerých antihypertenzív malo predpísanú 21 645 hypertonikov (14,4 %), výskyt takejto preskripcie stúpal s vekom pacienta (**obrázok 1**). Z nich malo v sledovanom období predpísaný spironolaktón 836 pacientov



Obrázok 1 Podiel hypertonikov bez komorbidít, s DM alebo KCHS s kombináciou štyroch alebo viacerých antihypertenzív v jednotlivých vekových skupinách zo všetkých liečených hypertonikov a preskripcia spironolaktónu u týchto pacientov



Obrázok 2 Podiel hypertonikov bez komorbidít, s DM alebo KCHS s kombináciou štyroch alebo viacerých antihypertenzív v jednotlivých vekových skupinách, so spironolaktónom v preskripcii, podľa veku a regiónu

(3,9 %), (eplerenón 145 pacientov (0,7 %)). Rovnako aj podiel preskripcie spironolaktónu stúpal s vekom pacienta (**obrázok 1**). Pri 435 pacientoch so spironolaktónom v kombinácii štyroch alebo viacerých antihypertenzív (52,0 %) bola preskripcia vyhodnotená ako optimálna. Najčastejšou príčinou suboptimálneho vyhodnotenia bola kombinácia ostatných antihypertenzív (napríklad 73 pacientov malo okrem spironolaktónu predpísanú kontraindikovanú kombináciu ACEI + ARB).

Predpisovanie spironolaktónu v kombinácii štyroch alebo viacerých antihypertenzív vykazovalo významné regionálne rozdiely (**obrázok 2**). Najvyšší podiel predpisovania spironolaktónu bol v Nitrianskom kraji (5,4 %), najnižší v Košickom kraji (2,4 %).

Celkové náklady na liečbu štvorkombináciou antihypertenzív sa neodlišovali v závislosti od toho, či kombinácia zahŕňala spironolaktón alebo nie (**obrázok 3**). Mierne sa však odlišovala veľkosť týchto nákladov medzi pacienta a zdravotnú poisťovňu: ak bol v preskripcii zahrnutý spironolaktón, spoluúčasť pacienta bola vyššia než pri kombinácii bez spironolaktónu. Terapie trojkombináciou v optimálnom súlade s Odporúčaním ESH/

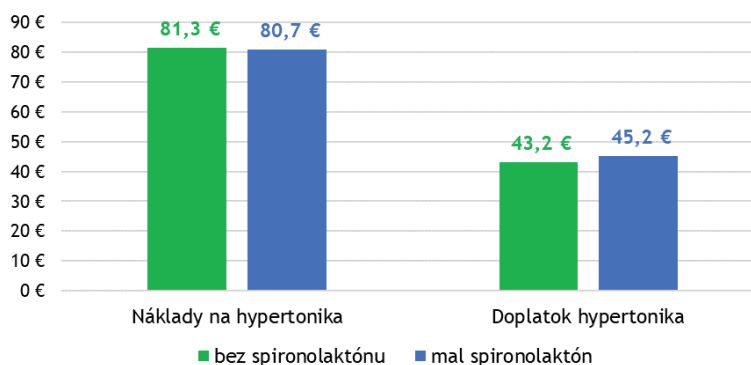
ESC 2018 bola pre pacienta i zdravotnú poisťovňu lacnejšia ako terapia trojkombináciou so spironolaktónom (**obrázok 4**).

Skupina hypertonikov so SZ

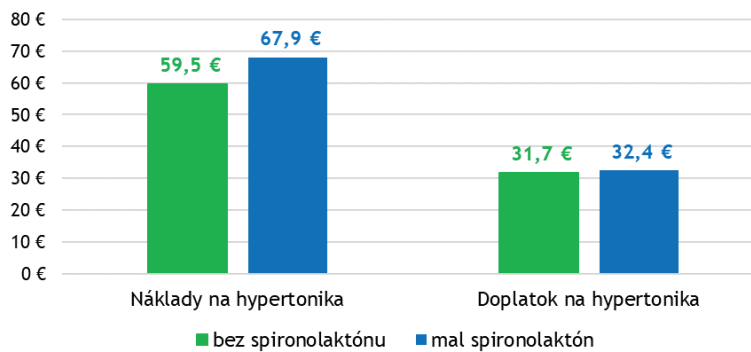
Z celkového počtu 4 667 hypertonikov so SZ bol BMR predpísaný 266 pacientom (5,7 %), z toho spironolaktón 197 pacientom (4,2 %) a eplerenón 69 pacientom (1,5 %).

Tieto lieky boli pacientom najčastejšie predpisované v trojkombinácii: spironolaktón 66 pacientom (33,5 % zo všetkých liečených spironolaktónom), eplerenón 42 pacientom (60,9 % zo všetkých liečených eplerenónom). 12 pacientom (6,1 %) bol predpísaný spironolaktón v monoterapii (eplerenón: 0). Preskripcia spironolaktónu bola vyhodnotená ako optimálna u 9 pacientov (4,6 %), preskripcia eplerenónu bola vyhodnotená ako optimálna u jedného pacienta (1,4 %).

Spomedzi hypertonikov so SZ liečených štvor- alebo viackombináciou antihypertenzív ($n = 840$) bol 93 pacientom (11,1 %) predpísaný BMR, z toho spironolaktón 77 pacientom (9,2 %) a eplerenón 16 pacientom (1,9 %).



Obrázok 3 Porovnanie nákladov na preskripciu pri štvorkombinácii antihypertenzív u hypertonika bez komorbidít, s DM alebo KCHS bez spironolaktónu a so spironolaktónom za 12-mesačné sledované obdobie



Obrázok 4 Porovnanie nákladov na preskripciu pri trojkombinácii antihypertenzív u hypertonika bez komorbidít, s DM alebo KCHS bez spironolaktónu a so spironolaktónom za 12-mesačné sledované obdobie

Diskusia

V štúdií sme analyzovali preskripciu spironolaktónu z obdobia pred vydaním Odporúčaní ESH/ESC 2018. Cieľom porovnávania súladu preskripcie s týmito Odporúčaniami bolo zistiť medzeru klinickej praxe vzhľadom na tieto odporúčania, ktorú treba pri ich implementácii prekonať. Táto štúdia zároveň slúži na zmeranie východiskových hodnôt pri monitorovaní postupu tejto implementácie. Nadviažeme na ňu porovnávajúcou štúdiou s analýzou nad sledovaným obdobím po zavedení Odporúčaní do praxe.

Hlavnou limitáciou štúdie je jej odkázanosť výhradne na administratívne údaje. Bez analýzy klinických dát je v niektorých prípadoch nemožné jednoznačne vyhodnotiť súlad s Odporúčaniami ESH/ESC. Z administratívnych údajov tiež nie je možné zistiť, či je liečba efektívna, t. j. či došlo k poklesu krvného tlaku do cieľových hodnôt. Ďalším metodickým obmedzením je nerozlišovanie, či sa predpísané lieky v terapii používali súbežne alebo v rôznych obdobiach (t. j. išlo o zmenu terapie v čase).

Pacientov užívajúcich kombináciu štyroch alebo viacerých antihypertenzív možno podľa definície považovať za pacientov s rezistentnou hypertenziou, keďže trojkombinácia liečiv zrejme nepostačovala na kontrolu hypertenzie. Ich podiel medzi farmakoterapiou liečenými hypertonikmi (14,5 %) síce zapadá do rozptylu prevalencie podľa literatúry (11), ale prevyšuje predpokladaný výskyt rezistentnej hypertenzie po vylúčení príčin pseudorezistentnej hypertenzie. Kombináciou štyroch a viac liečiv boli preto pravdepodobne liečení aj pacienti, ktorí netrpeli rezistentnou hypertenziou. Podľa viacerých štúdií existuje konsenzus (12, 13), že tretina až polovica pseudorezistentnej hypertenzie je spôsobená nonadherenciou pacienta k odporúčanej liečbe. Nastaveniu štvorkombinácie antihypertenzív by malo predchádzať vylúčenie nonadherencie ako najčastejšej príčiny nedostatočnej kontroly krvného tlaku.

U pacientov liečených kombináciou štyroch alebo viacerých antihypertenzív sa spironolaktón využil v preskripcii

u 4,1 % pacientov, eplerenón u ďalších 0,7 %. V porovnaní s výsledkami z Českej republiky (22,2 %) (6) je to výrazne menej, pričom autori predmetnej štúdie konštatovali, že nimi zistený podiel je veľmi nízky. Jedným z dôvodov veľkosti tohto rozdielu môže byť zloženie vzorky – česká štúdia skúmala pacientov s rezistentnou hypertenziou odoslaných na konzultáciu do špecializovaného centra, kým predmetom tejto štúdie sú všetci ambulantne liečení hypertonici. Potvrdzovalo by to jeden z dôvodov pseudorezistentnej hypertenzie, ktorým je terapeutická zotrvačnosť (1).

Nedostatočné využívanie spironolaktónu pri liečbe hypertenzie je sprevádzané jeho využívaním v nevhodných terapeutických kombináciách, ako aj jeho príliš skoré nasadzovanie v terapii (31 % pacientov ho malo predpísané v monoterapii alebo v dvojkombinácii). V súlade s Odporúčaniami ESH/ESC 2018 bol spironolaktón predpísaný optimálne len u menej ako štvrtiny pacientov (22,1 %), ktorým bol predpísaný.

Regionálne rozdiely v preskripcii spironolaktónu si vyžadujú podrobnejšie skúmanie v ďalších analýzach. Celkové výsledky o využívaní spironolaktónu sú výzvou pre edukáciu indikujúcich lekárov a hľadanie mechanizmov efektívnej implementácie Odporúčaní ESH/ESC 2018, vrátane využitia platobných mechanizmov zdravotnej poisťovne.

Argumentácia niektorých lekárov, že spironolaktón je zle tolerovaný pacientmi, a preto ho v praxi nahrádzajú eplerenónom alebo amiloridom, sa nepotvrdila. Aj (neplnohodnotné) náhrady spironolaktónu sa používali výnimočne. Suboptimálna preskripcia spironolaktónu sa v praxi často nahrádza zvýšenou empirickou preskripciou centrálnych antihypertenzív a alfablokátorov (14, 15).

Eplerenón je slabší a selektívnejší antagonist mineralkortikoidových receptorov ako spironolaktón, má ale menej nežiaducich účinkov. Hoci priame porovnanie spironolaktónu a eplerenónu v liečbe hypertenzie nie je k dispozícii, eplerenón sa odporúča ako náhrada spironolaktónu najmä u pacientov s prejavom anti-androgénových nežiaducich účinkov pri podávaní spironolaktónu (16). Eplerenón je tiež plnohodnotným

liekom voľby v trojkombinácii s ACEI a betablokátorom (indikácia v triede IA) pre pacientov so SZ s redukovanou systolickou funkciou ľavej komory (17).

V algoritme farmakoterapie podľa Odporúčaní ESH/ESC 2018 je BMR zaradený v 2. línii liečby pri hypertenzii so SZ, vzhľadom na jeho preukázaný účinok v oboch indikáciách. Hypertonici so SZ mali spironolaktón predpisovaný 3,5-krát častejšie ako ostatní sledovaní hypertonici (bez komorbidít, s DM alebo KCHS); eplerenón bol predpisovaný 5,4-násobne častejšie. SZ ako komorbidita hypertenzie zvýšila preskripciu BMR, ale len na úroveň 5,7 % hypertenikov so SZ. Využitie spironolaktónu, respektíve iných BMR aj v tomto prípade zaostáva za potenciálom medicíny dôkazov.

Záver

- Ak sa u pacientov s primárnou artériovou hypertenziou bez komorbidít, s DM, s KCHS alebo so SZ nepodari trojkombináciou antihypertenzív dosiahnuť cieľové hodnoty TK, je po vylúčení príčin pseudorezistentnej hypertenzie liekom voľby do štvorkombinácie spironolaktón.
- Preskripcia spironolaktónu ako súčasti kombinovanej farmakoterapie artériovej hypertenzie bola pred uvedením Odporúčaní ESC/ESH pre manažment hypertenzie v roku 2018 v SR zriedkavá – využívala sa len u 1,3 % liečených hypertenikov, pričom stúpala s vekom pacienta.
- V preskripcii spironolaktónu sú v SR prítomné významné regionálne rozdiely.

Literatúra

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur heart J* 2018;Sep 1;39:3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*. 2014;Feb 1;23:3-16. doi: 10.3109/08037051.2014.868629
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;Apr 3;125:1635-1642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet*. 2015;Nov21;38:2059-2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
- Rosa J, Zelinka T, Petrák O, et al. Should all patients with resistant hypertension receive spironolactone? *Current hypertension reports*. 2016;Nov;18:1-0. doi: 10.1007/s11906-016-0690-1
- Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, et al. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *Journal of human hypertension*. 2016;Jan;30:35-39. doi: 10.1038/jhh.2015.24
- Bosco-Levy P, Duret S, Picard F, et al. Diagnostic accuracy of the International Classification of Disease 10th Revision codes of heart failure in administrative database. In: *Pharmacoepidemiology and drug safety*; NJ USA, WILEY; 2018; Aug 1;27:125-125doi: 10.1002/pds.4690
- Bezin J, Girodet PO, Rambelomanana S, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2015; Dec;29:586-591. doi: 10.1111/fcp.12143
- Fleet JL, Dixon SN, Shariff SZ, et al. Detecting chronic kidney disease in population-based administrative databases using an algorithm of hospital encounter and physician claim codes. *BMC nephrology*. 2013; Dec;14:1-8. doi: 10.1186/1471-2369-14-81
- Tu K, Nieuwlaar R, Cheng SY, et al. Identifying patients with atrial fibrillation in administrative data. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;Dec 1;32:1561-1565. doi: 10.1016/j.cjca.2016.06.006
- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *American journal of hypertension*. 2015;Mar 1;28:355-361. doi: 10.1093/ajh/hpu151
- Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertension Research*. 2011;Jan;34:87-90. doi: 10.1038/hr.2010.183
- Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Biochemical screening for non-adherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension*. 2017 Nov;70:1042-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631
- Tulejová H, Urban L, Halušťoková K, et al. Preskripcia vybraných antihypertenzív z ATC skupiny C02 pri liečbe primárnej artériovej hypertenzie. *Praktická a preventívna kardiológia*. 2019;60-64.
- Szalay T, Tulejová H, Hatala R, et al. Hodnotenie kvality a efektívnosti farmakoterapie artériovej hypertenzie: Používanie centrálnych antihypertenzív a alfablokátorov v liečbe artériovej hypertenzie vo vzťahu k odporúčaniam ESC/ESH 2018 pre manažment artériovej hypertenzie. *Viapract.*, 2020;17:121-124.
- Manolis AA, Manolis TA, Melita H, et al. Eplerenone versus spironolactone in resistant hypertension: an efficacy and/or cost or just a men's issue? *Curr Hypertens Rep*. 2019;Mar 2;21:22. doi: 10.1007/s11906-019-0924-0.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;Jul 14;37:2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 30;