

BÖLÜM 3



HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE MİNERALOKORTİKÖİD RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Abdullah Kadir DOLU¹

GİRİŞ

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) hem monoterapide hem de kombine terapide etkinliği gösterilmiş ajanlardır. Bununla beraber günümüzde hipertansiyon alanında dirençli hipertansiyon (DHT) ve primer hiperaldosteronizmde kullanılmaktadırlar. Spironolakton ve eplerenon olmak üzere iki adet MRA bulunmaktadır.

Spironolakton

Yapısal olarak progesterona benzeyen, bir non-selektif MRA'dır. Mineralokortikoid reseptörlerine bağlanmasının yanısıra glukokortikoid, progesteron ve androjen reseptörlerine de bağlanır. Spironolaktonun aktif metaboliti kanrenondur. Aldosteron, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin bir parçasıdır ve böbrek distal tübülündeki ve toplama kanalındaki reseptörlerine bağlanarak, sodyum geri emilimine ve potasyum atılımına yol açar. Ayrıca vasküler sertlikte ve yeniden şekillenmede artışa, kardiyak inflamasyon ve fibroziste artışa yol açarak kardiyak yeniden şekillenmeye neden olur. Spironolakton, aldosteron reseptörünün aracılık ettiği bu olayları yarışmalı inhibisyon şeklinde bloke eder. Bu blokajın etkisi ile sodyum emilimi azalır ve bu sayede su tutulumu azalır, potasyum tutulumunda ise artış meydana gelir. Vasküler sertlik ve yeniden şekillenme ile kardiyak yeniden şekillenmede azalma görülür.

¹ Uzm. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü
dolukadir@gmail.com

adet düzensizliği gibi antiandrojenik yan etkilere de yol açabilirler. Eplerenon, mineralokortikoid reseptörlere daha selektif olduğu için antiandrojenik yan etkilere daha az sıklıkta yok açar.

Kılavuz önerileri

2018 Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) hipertansiyon kılavuzu, DHT hastalarında tedaviye düşük doz spironolakton (25-50 mg/gün) eklenebileceğini önermektedir. Spirolakton intoleransı olması halinde ise diğer bir MRA olan eplerenonun (50-100 mg/gün) tercih edilebileceği belirtilmiştir.⁵ 2020 Kanada hipertansiyon kılavuzunda da DHT hastalarında kan basıncını düşürmede dördüncü ajan olarak en potent spironolakton gösterilmiştir. Ayrıca eplerenon, amilorid, bisoprolol, doksazosin ya da klonidinin diğer tercih edilebilecek ajanlar olduğu belirtilmiştir. Bilateral sekresyonlu primer hiperaldosteronizmi olan hastalarda MRA (özellikle de düşük-orta doz spironolakton)'nın tedavide oldukça etkili bir ajan olarak kullanılabilirliği önerilmiştir. Ayrıca unilateral sekresyonlu olup cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi kabul etmeyen primer hiperaldosteronizmi hastalarda da tedavide MRA'ların göz önünde bulundurulması önerilmiştir.⁶ 2020 Uluslararası Hipertansiyon Derneğinin (ISH) kılavuzunda da DHT' de ilk tercih olarak spironolakton önerilmiştir. Spirolakton kontrendike ise yada intolerans mevcut ise amilorid, doksazosin, eplerenon, klonidin ve β -bloker yada halihazırda hastanın kullanmadığı herhangi bir antihipertansif ajanın kullanım için değerlendirilmesi önerilmiştir.⁷

KAYNAKLAR

1. Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G., Ford, I., Cruickshank, J. K., Caulfield, M. J., Salisbury, J., Mackenzie, I., Padmanabhan, S., Brown, M. J., & British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group (2015). Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet (London, England)*, **386**(10008), 2059–2068. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
2. Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S. V., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G. T., Ford, I., Cruickshank, J. K., Caulfield, M. J., Padmanabhan, S., Mackenzie, I. S., Salisbury, J., Brown, M. J., & British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group (2018). Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, **6**(6), 464–475. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30071-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30071-8)
3. Krieger, E. M., Drager, L. F., Giorgi, D., Pereira, A. C., Barreto-Filho, J., Nogueira, A. R., Mill, J. G., Lotufo, P. A., Amodeo, C., Batista, M. C., Bodanese, L. C., Carvalho, A., Castro, I., Chaves, H., Costa, E., Feitosa, G. S., Franco, R., Fuchs, F. D., Guimarães, A. C., Jardim, P. C., ... ReHOT Investigators (2018). Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, **71**(4), 681–690. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662>
4. Schneider, A., Schwab, J., Karg, M. V., Kalizki, T., Reinold, A., Schneider, M. P., Schmieder, R. E., & Schmidt, B. M. (2017). Low-dose eplerenone decreases left ventricular mass in treatment-re-

sistant hypertension. *Journal of hypertension*, **35**(5), 1086–1092. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001264>

5. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, **39**(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
6. Rabi, D. M., McBrien, K. A., Sapir-Pichhadze, R., Nakhla, M., Ahmed, S. B., Dumanski, S. M., Butalia, S., Leung, A. A., Harris, K. C., Cloutier, L., Zarnke, K. B., Ruzicka, M., Hiremath, S., Feldman, R. D., Tobe, S. W., Campbell, T. S., Bacon, S. L., Nerenberg, K. A., Dresser, G. K., Fournier, A., ... Daskalopoulou, S. S. (2020). Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *The Canadian journal of cardiology*, **36**(5), 596–624. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.086>
7. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, **75**(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>