

## 7. Bölüm

# MİNERALOKORTİKOID RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (MRA)

Koray DEMİRTAŞ<sup>1</sup>

Genellikle aldosteron antagonistleri olarak adlandırılan mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA'lar), kalp yetmezliği ve azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (HFrEF veya "sistolik kalp yetmezliği") olan hastalar için kanıta dayalı tedavinin önemli bir bileşenidir. Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kronik kalp yetmezliği (HFrEF) hastalarında Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) sürekli aktivasyonu uygunsuz ve patolojiktir.<sup>(1)</sup> Tedavi stratejileri bu sistemin son ürünü olan aldosteronun aşırıya kaçan etkilerini normalleştirme ve engelleme üzerine kurulmuştur.

### KANITLAR IŞIĞINDA MEVCUT ENDİKASYONLARIN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

#### **Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kronik kalp yetmezliği (HFrEF) hastalarında MRA tedavisi**

ACE inhibisyonu kullanılmasına rağmen RAAS sisteminin son ürünü olan aldosteron üretim "kaçışından" dolayı, MRA ilavesinin HFrEF hastalarında prognozu daha da iyileştirebileceği hipotezi ortaya çıkmıştır.<sup>(2)</sup> Bu hipotez, RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study- RALES*) çalışmasının yayınlandığı 1999 yılında doğ-

rulanmıştır.<sup>(3)</sup> Böylece, spironolakton, kullanılan sonlanım noktası ne olursa olsun, yaklaşık % 30 oranında rölatif risk azalmasına neden olmuştur. <sup>(3)</sup> Kalp yetmezliği tedavi rejimine MRA eklenmesinin yararı, çok merkezli, iyi yürütülen, büyük boyutlu, plasebo kontrollü randomize çalışmalarda gösterilmiştir bunların en önemli diğer örnekleri, Eplerenon Akut Miyokard Enfarktüsü Sonrası Kalp Yetmezliği Etkinliği ve Sağkalım Çalışması (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study-EPHESUS*)<sup>(4)</sup> ve Kalp Yetersizliğinde Hafif Hastalarda Eplerenonun Hastaneye Yatış ve Sağkalım Çalışmasıdır (*Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure - EMPHASIS-HF*)<sup>(5)</sup>. Bu çalışmalarda Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ile tedavinin, hafif ile şiddetli semptomları olan HFrEF hastalarında ve ayrıca miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>(3-5)</sup>

#### **Ciddi Semptomlu HFrEF Hastalarında MRA Tedavisi (RALES çalışması)**

Aldosteronun kalp yetmezliği ilerlemesinin önemli bir nörohormonal modülatörü olarak tanınması, kalp yetmezliği olan hastalarda bir MRA'nın ilk büyük, prospektif, randomize mor-

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Ankara Şehir Hastanesi koraydemirtas@gmail.com

ları olan hastalarda spironolakton. Bununla birlikte, ciddi kalp yetmezliği olan bir hastada spironolakton yerine eplerenon kullanmak için tolere edilemeyen yan etkiler aranmalıdır. Benzer şekilde, ilacı maddi olarak karşılayamama veya klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerinin varlığı, hafif kalp yetmezliği semptomları olan bir hastada spironolakton kullanmak için uygun bir nedendir. Klinisyenler, kalp yetmezliği olan hastaları için en uygun rejimi uygun şekilde seçmek için kanıt ve ilaca özgü farklılıklar hakkındaki bilgilerini kullanmalıdır. <sup>(23)</sup>

### **Hiperkalemi (Serum potasyum $\geq 6$ mmol / L)**

Majör MRA klinik çalışmalarında hiperkalemi oranı, tanıma bağlı olarak % 2 ila 11,8 arasında değişmektedir. RALES, EPHESUS veya EMPHASIS-HF'de hiperkalemiye atfedilebilir ölümlerin rapor edilmediğine dikkat etmek önemlidir. Birçok çalışma, klinik çalışmaların gerektirdiği titiz izleme protokollerinin tutarlı bir şekilde mevcut olmadığı genel uygulamada hiperkalemi oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ontario'dan yapılan bir analizde, RALES verilerinin yayınlanmasından sonra hiperkalemi ve hiperkalemiye bağlı mortalite için hastanede bir artış gözlemlendi. <sup>(12)</sup> EPHESUS çalışmasında serum potasyumundaki değişiklikler, eplerenonun tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisini etkilememiştir. Eplerenonun toplam mortalite üzerindeki faydası, potasyum değişikliğine bakılmaksızın mevcuttu. <sup>(34)</sup>

### **Kanıtı dayalı klinik uygulamaya ulaşabildik mi? Henüz orada değil miyiz?**

Ayaktan kardiyoloji olgularında yapılan IM-PROVE-HF kaydında, uygun endikasyona sahip hastalarda MRA kullanımı başlangıçta % 34,5 idi ve 24 ayda % 60,3'e yükseldi. <sup>(35)</sup> Kalp yetmezliği takip ve tedavisine odaklanmış poliklinik ve yataklı servis girişimleri eş zamanlı klinisyen eğitimi, uygun hastalarda MRA kullanımını artırmak için etkili önlemler olabilir.

### **Sonuç**

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri, hafif ila şiddetli semptomları olan kalp yetmezliği hastalarına önemli klinik faydalar sağlar. ACE inhibitörleri ve beta blokerler üzerindeki toplam mortaliteyi ve hastaneye yatışları azaltırlar. <sup>(36)</sup> Gözlenen klinik yararları açıklamak için birkaç olası mekanizma ileri sürülmüştür. Antifibrotik ve ters yeniden modelleme etkileri özellikle ilgi çekicidir, ancak insanlarda yeniden modelleme çalışmaları sonuçsuz kalmıştır. Kesin fayda mekanizması henüz belirlenmemiştir.

Tüm bu irdelemenin en önemli sonucu, hem eplerenon hem de spironolakton sağkalımı artırır ve hastaneye yatışları azaltır. Ajanlar arasındaki farmakolojik farklılıklar, bireysel hasta-ilaç seçimi oluşturmak için faydalı olabilir. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri korunmuş sistolik fonksiyon ile kalp yetmezliği, <sup>(37)</sup> kalp yetmezliği olmayan ST segment yükselmeli Mİ, hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalığı, atriyal fibrilasyon, diyabetik nefropati ve diğer hastalıklar dahil olmak üzere birçok yeni hasta popülasyonunda değerlendirilmektedir. Aldosteron hastalık patolojisine katkıda bulunur. Kanıtların toplamı büyüdükçe, uygun hasta seçiminden optimal izleme uygulamalarına kadar klinik araştırma kanıtlarının klinik uygulamaya alınmasını sağlamak için yeni stratejilere ihtiyaç vardır. MRA'lara yönelik kılavuz önerilerin daha az şiddetli hastaları içerecek şekilde genişletilmesi, bu tür stratejileri veya bakım süreçlerini geliştirmek için bir teşvik görevi görebilir. Bu adımlar, kalp yetmezliği, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve AMI sonrası kalp yetmezliği olan hastalar ve gelecekte potansiyel olarak ek hastalıklar için daha başarılı sonuçlara yol açacaktır.

### **KAYNAKLAR**

1. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. N Engl J Med. 1999; 341: 753–755.
2. Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. Cardiovasc Drugs Ther. 1995;9:145–149.

3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709–717.
4. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1309–1321.
5. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364: 11–21.
6. Lachaine J, Beauchemin C, Ramos E. Use, tolerability and compliance of spironolactone in the treatment of heart failure. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;20:4–11.
7. Berry C, McMurray JJ. Serious adverse events experienced by patients with chronic heart failure taking spironolactone. *Heart.* 2001; 85: E8.
8. Schepkens H, Vanholder R, Billioud JM, et al. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med.* 2001; 110: 438–441.
9. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, et al. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ.* 2003; 327: 1141–1142.
10. Jarman PR, Kehely AM, Mather HM. Hyperkalaemia in diabetes: prevalence and associations. *Postgrad Med J.* 1995; 71: 551–552.
11. Rossignol P, Cleland JG, Bhandari S, et al. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Circulation.* 2012; 125: 271–279.
12. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004; 351: 543–551.
13. Allen LA, Shetterly SM, Peterson PN, et al. Guideline concordance of testing for hyperkalemia and kidney dysfunction during initiation of mineralocorticoid receptor antagonist therapy in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014;7:43–50.
14. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlstrom U, et al. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003–2012. *Eur J Heart.* 2016;18:503–511.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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;37:2129–2200.
16. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, et al. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol.* 1994;26:809–820.
17. Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor antagonism and cardiac remodeling in ischemic heart failure. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2004;2:287–294.
18. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension.* 2001; 38:1227–1232.
19. Leopold JA. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and cardiovascular remodeling. *Circulation.* 2011;124:e466–e468.
20. Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz.* 2000;25: 299–306.
21. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81: 1161–1172.
22. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation.* 2000;102:2700–2706.
23. Zannad F, Stough W. G., Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J.* 2012, 33 2782–2795.
24. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1977–1985.
25. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, Taylor AJ. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:821–828.
26. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation.* 2007;116:392–398.
27. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001–2007.
28. Stein M, Boulaksil M, Jansen JA, et al. Reduction of fibrosis-related arrhythmias by chronic renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in an aged mouse model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299: H310–H321.
29. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, Leenhardt A, Vicaut E, Robidel E, Beaufrils P, Delcayre C, Hatem SN. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005; 26:2193–2199.
30. Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Benitah JP, Perrier R, Soukaseum C, Nguyen Dinh CA, Royer A, Le QK, Charpentier F, Demolombe S, Mechta-Grigoriou F, Beggah AT, Maison-Blanche P, Oblin ME, Delcayre C, Fishman GI, Farman N, Escoubet B, Jaisser F. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2005;111:3025–3033.
31. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A(c)

- levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2010;160: 915–921.
32. O’Keefe JH, Abuissa H, Pitt B. Eplerenone improves prognosis in postmyocardial infarction diabetic patients with heart failure: results from EPHESUS. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:492–497.
  33. Struthers AD, Unger T. Physiology of aldosterone and pharmacology of aldosterone blockers. *Eur Heart J Suppl*. 2011;13:B27–B30.
  34. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, et al. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation*. 2008;118:1643–1650.
  35. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, McBride ML, Inge PJ, Mehra MR, O’Connor CM, Reynolds D, Walsh MN, Yancy CW. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence- Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation*. 2010;122:585–596.
  36. McMurray JJ. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:929–936.
  37. Desai AS, Lewis EF, Li R, Solomon SD, Assmann SF, Boineau R, Clausell N, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, McKinlay S, O’Meara E, Shaburishvili T, Pitt B, Pfeffer MA. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J*. 2011;162:966–972.