

Konjestif Kalp Yetersizliğinde Antialdosteron Tedavi

Dr. Nedim KIZILKAYA *, Doç. Dr. Mehmet Emin KORKMAZ, Doç. Dr. Haldun MÜDERRİSOĞLU
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve İç Hastalıkları* Anabilim Dalları, Malatya

ÖZET

Aldosteronun iyi bilinen renal etkileri yanında, direk kardiyovasküler etkileri de son yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalar aldosteron reseptörlerinin yalnız böbreklerde değil; kalp, büyük damarlar ve beyinde de bulunduğunu düşündürmektedir. Bu etkilerin en önemlileri miyokard fibrozisi ve direkt vazokonstriksiyon yapmasıdır. Antialdosteron tedavi, hayvan deneylerinde aldosteronun bu olumsuz etkilerini önleyebilmektedir ve konjestif kalp yetersizlikli hastalarda mortaliteyi azalttığına ilişkin ipucu elde edilmiştir. Üstelik aldosteron antagonistleri bu etkilerini yüksek ve düşük kan basıncı düzeylerinde de gösterebilmektedir. Bu gözlemler, antialdosteron tedavinin konjestif kalp yetmezliğinde birden çok mekanizma ile yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Aldosteron antagonistleri, konjestif kalp yetersizliği

Son yıllarda konjestif kalp yetersizliğinde (KKY) olan hastalardaki yüksek aldosteron düzeylerinin mortalite üzerindeki olumsuz etkileri tespit edilmiştir. Ayrıca aldosteronun renal etkileri yanında, direk kalp ve damarlar üzerine olan etkilerinin de çeşitli hasta grupları ile yapılan çalışmalar ve hayvan deneyleri ile gösterilmesi, aldosteron antagonistlerinin KKY olan hastalarda kullanımı ve yararlarını yeniden gündeme getirmiştir.

Aldosteron ve KKY fizyopatolojisi

Aldosteron vücudun en güçlü mineralokortikoid hormonu olup, surrenal korteksin zona glomeruloza hücrelerinden salgılanır. Aldosteronun eskiden beri ekstrasellüler volümün ayarlanması ve potasyum

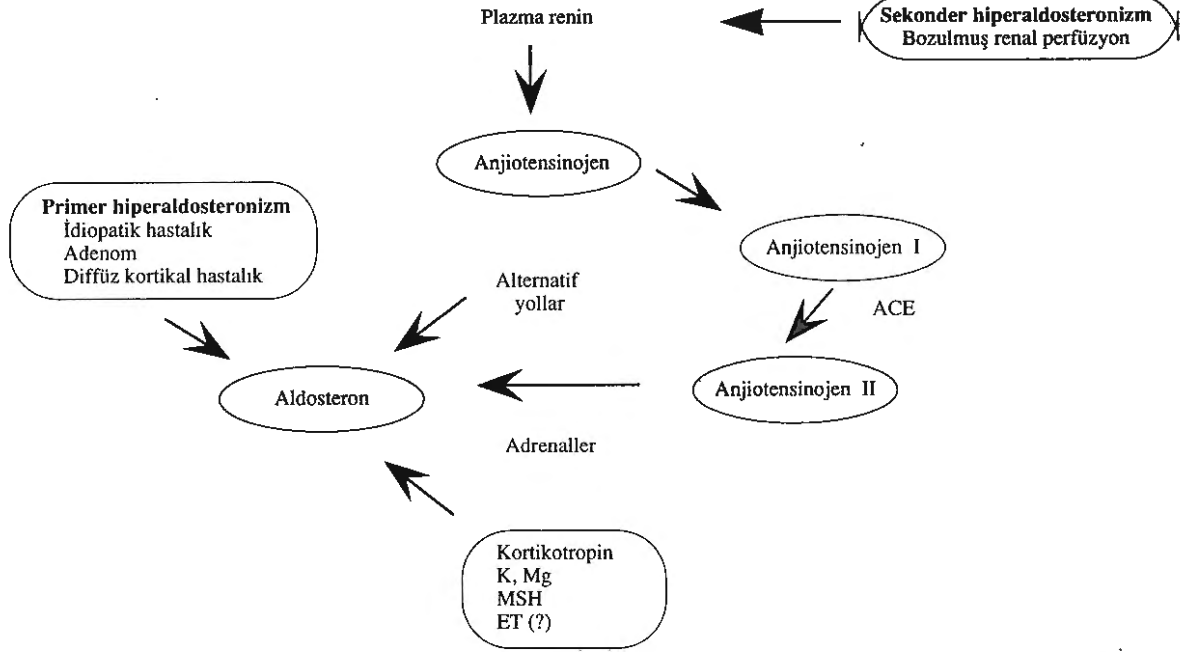
metabolizmasının düzenlenmesi gibi iki önemli görevinin var olduğu bilinmekteydi. Ancak son çalışmalarla aldosteronun direkt kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri de gösterilmiştir (1-3). Bu etkilerin en önemlileri miyokard fibrozisine sebep olması ve direkt vazokonstriktör etkidir. Aldosteron antagonistlerinin KKY ve hipertansiyonda kullanımının bu etkileri önleyebilmesi, bu ajanların kullanımını güncel hale getirmiştir (4,5). Aldosteron distal tubulus hücrelerine etki ederek, sodyum absorpsiyonunu ve potasyum ekskresyonunu artırır.

Aynı zamanda magnezyum ve hidrojen iyonlarının ekskresyonu da artar. Aldosteron salınımını kontrol eden başlıca faktörler; renin anjiyotensin sistemi, potasyum ve adrenokortikotropik hormondur (ACTH).

Aldosteron salınımını kontrol eden en güçlü faktör renin anjiyotensin sistemidir. Potasyum iyonu ise renin anjiyotensin sisteminden bağımsız, aldosteron salgılanmasında etkili olur. ACTH aldosteron düzeyini akut olarak yükseltir, ancak 10-12 saatlik infüzyonlardan sonra bu etki kaybolur. Hiperemagnezemi ve melanosit stimüle eden hormon (MSH), aldosteron sekresyonunu artıran diğer faktörlerdir (Şekil 1). Henüz tam olarak tanımlanmamış başka bir stimulan ise endotelindir (6).

Hiperaldosteronizm aldosteron seviyesinin kronik yükselmesi ile karakterizedir. Otonom aldosteron üreten adrenal adenomada olduğu gibi primer (Conn sendromu) veya renal perfüzyonunun azaldığı kalp yetmezliği, renal arter stenozu gibi durumlarda, artmış renin üretimine sekonder olabilir (Sekonder hiperaldosteronizm). Anjiyotensin konvertin enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımının plazma aldosteron seviyesini düşüreceği düşünülmüştür. Ancak yüksek doz ACE inhibitörü kullanılan arteriyel hi-

Alındığı tarih: 21 Ekim 1993
Yazışma adresi: Dr. Nedim Kızılkaya, Araştırma Hastanesi İnönü Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya



Şekil 1. Adrenal glandın zona glomeruloza hücrelerinden fazla miktarda aldosteron sekrete edilmesine çeşitli faktörler sebep olabilir. Kalp yetersizliğinde en önemli faktör, bozulmuş renal perfüzyona bağlı olarak plazma renin aktivitesinin yükselmesidir. Bunun dışında kortikotropin, yüksek serum potasyum ve magnezyum düzeyi, melanosit stimüle eden hormon (MSH) ve muhtemelen endotelin (ET) sekonder hiperaldosteronizme sebep olabilir. Otonom aldosteron sekrete eden adrenal gland hastalıkları (idiopatik, adenomatöz veya diffüz kortikal hastalık) primer hiperaldosteronizm sebepleridir. ACE= anjiotensin konverting enzim (Am J Cardiol 71:5A, 1993).

pertansiyon vakalarında ilk aylarda serum aldosteron seviyesinde bir düşüş gözlenirken, birkaç ay sonra seviyenin yükseldiği görülmüştür (7,8). Bu durum aldosteron üretiminde başka bir uyarıcının, değişik bir yolun veya başka bir üretim yerinin olabileceğini düşündürmektedir. KKY'de azalan karaciğer kan akımı da aldosteronun metabolizmasını azaltarak yüksek serum seviyelerinden sorumlu olabilir.

Kalp norepinefrin ve tiroid hormonu gibi hormonlara karşı bir son organ gibi cevap verirken, aynı zamanda bir endokrin organ gibi ve kardiyovasküler fonksiyonları düzenleyen atrial natriüretik peptidi (ANP) üretir. ANP peptid yapıda olup, atriyal basıncın arttığı durumlarda atriümlardan salgınır. Ventrikül duvar geriliminin arttığı durumlarda ventriküllerden de sentez ve salgınım olabilir. Normalde 100/1 olan atriümler-ventrikül ANP oranı, KKY durumunda ventriküllerden ANP sentez ve salgınımının artmasıyla önemli oranda düşebilir (9-12). ANP'in en önemli etkileri böbrek, srenal gland ve kan damarlarında görülür. Glomerüler filtrasyonu artırarak ve distal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonunu azaltarak güçlü natriüretik ve diüretik etki gösterir (13-15).

Ayrıca böbrekte renin oluşumunu ve dolayısıyla aldosteron sekresyonunu da azaltmasıyla bu etkisi güçlenir. Anjiotensin oluşumunu azaltarak vazodilatasyon sağlaması yanında direk vazodilatör etkisi de vardır. Sonuç olarak ANP'in etkisi renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) karşıtıdır. Erken dönem kalp yetersizliğinde ANP aktivasyonu ön planda olup, bu durum intravasküler volüm artışı ve sistemik konjesyona engel olur (16). Ventriküler fonksiyonunun daha fazla bozulmuş olduğu ileri dönem kalp yetersizliğinde ise renal perfüzyonun daha fazla azalmış olması RAAS aktivasyonunu ön plana çıkarır. Bu durum ekstrasvasküler ve intravasküler volüm artışı ile birlikte semptomatik kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar (17).

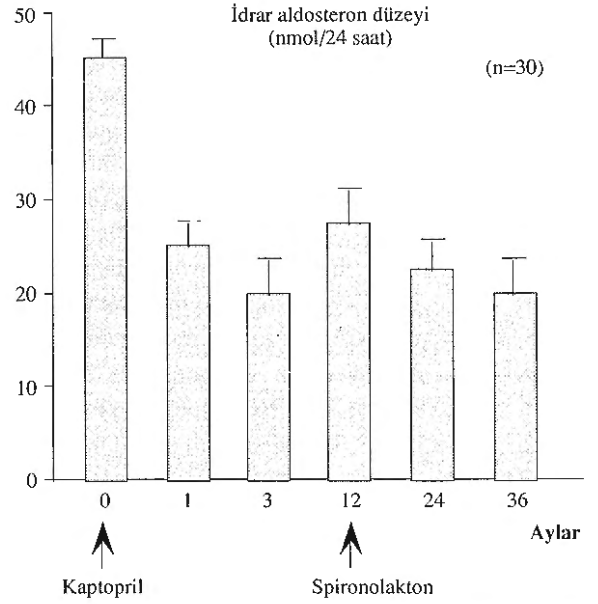
Antialdosteron tedavi

Aldosteron antagonistleri (spironolakton, kanrenat), sodyum ve su retansiyonunu azaltarak sekonder hiperaldosteronizme bağlı ödem azaltır. KKY'de yalnız başına diüretiklerin kullanılması ise renin oluşumunu stimüle ederek sekonder hiperaldosteronizmi şiddetlendirebilir.

CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) çalışmasında sınıf IV (New York Heart Association'nun sınıflamasına göre) KKY'li hastaların, plazma aldosteron seviyesi normalin üstünde olanlarında mortalite belirgin yüksek bulunmuştur (18,19). Yine bu çalışmada semptomatik KKY olan hastalarda enalapril kullanımı yaşam süresini uzatmıştır. Ancak enalapril alan bu hastaların yarıya yakını aynı zamanda spironolakton da almaktaydı. Bu nedenle enalapril grubunda görülen mortalite azalması kısmen de olsa aldosteron antagonistlerine bağlı olabilir. Ayrıca yükselmiş plazma aldosteron düzeyi hipokalemi ve hipomagnezemiye yol açarak da ventriküler aritmi ve ani ölüm riskini artırır. Spironolakton ile bu durumun düzeltilmesi yaşam süresini olumlu yönde etkilemektedir (20,21).

Brilla ve ark. (22) sıçanlarda yüksek aldosteron seviyesinin miyokarda interstiyel fibroblastlarda kollajen sentezini ve kollajen birikimini artırdığını ve bunun fibrozisle sonuçlandığını göstermiştir. Aynı çalışmada spironolakton yalnız antihipertansif dozlarda değil, düşük dozlarda da fibrozis gelişimini önleyebilmektedir. Bu durum, aldosteronun yüksek kan basıncının mekanik etkisinden bağımsız olarak miyokarda fibrozise sebep olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir çalışmada (23) yüksek doz "loop" diüretik ve düşük doz ACE inhibitörüne dirençli sınıf III ve sınıf IV KKY olan hastalara ek olarak 100 mg spironolakton verilmiş ve 7 günlük tedavi % 81 hastada etkili olmuştur. Bu hastalarda belirgin natriürez ve diürez görülmüş ve bir hafta sonra klinik semptomlar belirgin düzelmiştir. Tedavi süresince bu hastaların biri dışında hiçbirinde hiperkalemi ve azotemi meydana gelmemiştir.

Dahlström ve Karlsson'un sınıf III ve IV KKY bulunan, kardiyak glikozid ve yüksek doz "loop" diüretik tedavisine dirençli 124 hastayı kapsayan 3 yıllık çalışmada (24), tedaviye kaptopril ve spironolakton ilavesi ile klinik düzelmeye sağlanabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada başlangıçta 124 hastanın tümü furosemid, 117 hasta digital ve 90 hasta spironolakton almaktaydı. Tüm hastalara kaptopril tedavisi ilave edilmiş ve ilk ayın sonunda 89 hastada (% 72) belirgin düzelmeye görülmüştür ve kaptopril tedavisinin ilk yılı boyunca hastaneye kabul ve hastanede kalma süresinde belirgin azalma olmuştur.



Şekil 2. Düşük doz kaptopril ve yüksek doz furosemid alan fakat spironolakton almayan konjestif kalp yetmezlikli 30 hastada birinci ayda idrarda aldosteron atılımının belirgin azalmış olduğu (47 ± 3 nmol/24 saatten 25 ± 2 nmol/24 saate) görülmekte ($p < 0.001$). Ancak üçüncü aydan sonra idrar aldosteron düzeyi tekrar yükselmeye başlamakta ve 12. ayda 3. ay değerinin % 30 üzerine çıkmaktadır ($p < 0.05$). Bu dönemde başlanan spironolakton ise idrar aldosteron atılımını belirgin azalmaktadır (Am J Cardiol 71:32A, 1993).

Bir yıl sonra başlangıçta spironolakton almayan 30 hastanın klinik durumunda bozulma ve üriner aldosteron seviyelerinde belirgin artış saptanmıştır. Bu hastalara spironolakton ilave edilmesi ise belirgin klinik düzelmeye sağlamıştır.

Bu çalışmada gösterilen diğer önemli bir sonuç da spironolakton almayan hastalarda idrar aldosteron seviyelerinin birinci yıl sonundaki değerlerinin üçüncü aydaki değerlerine göre % 30 daha fazla olmasıdır. Spironolakton ilave edilen bu hastalarda 36. ay üriner aldosteron değerleri üçüncü aydaki değerlere düşmüştür (Şekil 2). Diğer çalışmalarda da benzer olarak ACE inhibitörlerinin ilk birkaç ay serum aldosteron seviyesini düşürdüğü, daha sonra belirgin bir yükselmenin olduğu gösterilmiştir (8,9).

Başka bir çalışmada kronik böbrek hastası olup hemodiyaliz uygulanmakta olan ve normal kalp fonksiyonları bulunan hastalar üzerinde kısa süreli spironolakton tedavisinin hemodinamik etkileri araştırılmış ve spironolaktonun diyastolik kan basıncını, ortalama kan basıncını, sağ atriyum basıncını ve pulmoner kapiller wedge basıncını (PCWP) azalttığı

gösterilmiştir (4). Ayrıca bu çalışmaya katılan hastalara norepinefrin ve anjiyotensin II verildikten sonra, yükselmiş olan diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, sağ atriyum basıncı, pulmoner arter basıncı ve PCWP'ı ölçülmüş, daha sonra verilen spironolakton ile tüm basınçlarda belirgin düşüş olduğu görülmüştür. Spironolaktonun bu etkileri yüksek ve düşük kan basıncı düzeylerinde de görülmektedir. Konjestif kalp yetmezliğinde de serum katekolamin düzeylerinin yüksek olduğu gözönüne alınır, aldosteron antagonistleri bu durumda da etkili olabilirler. Bu sonuçlar spironolaktonun ven ve arter kompliansını artırdığını göstermektedir.

Sonuç

Antialdosteron tedavinin KKY'de bozulmuş olan sodyum ve su dengesini düzeltmesi yanında, aldosteronun hayvan deneyleriyle gösterilmiş olan miyokard fibrozisi yapıcı etkisi ve direkt vazokonstriktör etkisini de önlemesi, antialdosteron tedavinin KKY tedavisinde primer veya klasik tedaviye ek olarak kullanılmasının uygun olacağını düşündürmektedir. Antialdosteron tedavinin klinik yararı birçok çalışmayla da doğrulanmıştır. Ancak aldosteronun hayvan deneyleri ile gösterilen miyokard fibrozisi yapıcı ve spironolaktonun antifibrotik etkisinin, insanlar üzerinde yapılacak çalışmalar ile doğrulanması gereklidir. Yine antialdosteron tedavinin KKY'de mortalite azaltıcı ve direkt vazodilatatör etkilerinin de daha geniş çalışma grupları ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Dacquet C, Loirand G, Mironneau C, Mironneau J, Pacaud P:** Spironolactone inhibition of contraction and calcium channels in rat portal vein. *Br J Pharmacol* 92:535, 1987
2. **Zannad F:** Vascular and cardiac actions of aldosterone and spironolactone. *Z Kardiol* 80 (Suppl 7):103, 1991
3. **Zannad F:** Angiotensin-converting enzyme inhibitor and spironolactone combination therapy. New objectives in congestive heart failure treatment. *Am J Cardiol* 71:34A, 1993
4. **Schohn DC, Jahn HA, Pelletier BC:** Dose-related cardiovascular effects of spironolactone. *Am J Cardiol* 71:40A, 1993
5. **Weber MA, Purdy RE, Drayer JIM:** Interactions of mineralocorticoids and pressor agents in vascular smooth muscle. *Hypertension* 7:41, 1983
6. **Weber KT, Villarreal D:** Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 71:3A, 1993
7. **Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B:** Antihypertensive therapy with MK 420: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 4:966, 1982
8. **Staessen J, Lijnen P, Pagard R, Verschueren LJ, Amery A:** Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 91:457, 1981
9. **Saito Y, Nakao K, Arai H, et al:** Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 83:298, 1989
10. **Takemura G, Fujiwara H, Horike K, et al:** Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 80:1137, 1989
11. **Ding J, Thibault G, Gutkowska J, et al:** Cardiac and plasma atrial natriuretic factor in experimental congestive heart failure. *Endocrinology* 121:248, 1987
12. **Cogan MG:** Atrial natriuretic peptide (clinical conference). *Kidney Int* 37:1148, 1990
13. **Laragh JH:** Endocrine mechanisms in congestive cardiac failure: renin, aldosterone and atrial natriuretic hormone. *Drugs* 32 (Suppl 5):1, 1986
14. **Inagami T:** Atrial natriuretic factor. *J Biol Chem* 264:3043, 1989
15. **Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R:** Morphology, physiology and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev* 70:1067, 1990
16. **Burnett JC, Kao PC, Hu DC, et al:** Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231:1145, 1986
17. **Eiskjaer H, Bagger JP, Danielsen H, et al:** Mechanisms of sodium retention in heart failure: Relation to the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Physiol* 260:F883, 1991
18. **Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmson L:** Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Consensus Trial Study Group. *Circulation* 82:1730, 1990
19. **The Consensus Trial Study Group:** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus). *N Engl J Med* 316:1429, 1987
20. **Sheehan JP, Seelig MS:** Interactions of magnesium and potassium in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Magnesium* 3:301, 1984
21. **Dyckner T:** Relation of cardiovascular disease to potassium and magnesium deficiencies. *Am J Cardiol* 65:44K, 1990
22. **Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT:** Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 71:12A, 1993
23. **van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ, Verheugt FW:** Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 71:21A, 1993
24. **Dahlström U, Karlsson E:** Captopril and spironolactone therapy for refractory congestive heart failure. *Am J Cardiol* 71:29A, 1993