

Akut Kalp Yetersizliğinde Yeni İlaçlar.

Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu

Akut kalp yetersizliğinde (KY) hastane içi mortalite %5-7'dir. Hastane sonrası mortalite oranları ise giderek artmaktadır. Yeni yayınlanan Eurobservational Research Programme verileri hastane sonrası 1 yıllık mortalitenin %17 olduğunu göstermektedir. Ancak bugüne kadar akut KY'de mortaliteyi azalttığı gösterilen bir ilaç yoktur. Bugün için kullanılan sınırlı sayıda ilaçlar semptom ve hemodinamik düzelme sağlamaktadır. Bu nedenle akut KY'de yeni ilaçlara gereksinim devam etmektedir.

Son 10 yıl içinde klinik çalışmalarda, akut KY'de birçok ilacın etkinliğine bakılmış, bunların birçoğunda yeni ilaçların mevcut kullanılmakta olan ilaçlara ek bir yarar getirmediği anlaşılmıştır. EVEREST çalışmasında, **Tolvaptanın**, Standard tedaviye eklenmesi ile tüm nedenli ölüm ile kardiyovasküler (KV) ölüm veya KY hospitalizasyonda anlamlı azalma gözlenmemiş ancak dispne, vücut ağırlı ve ödemde anlamlı düzelme sağlandığı gözlenmiştir. ASCEND-HF çalışmasında **nesitid**, dispnede hafif ek düzelme dışında klinik sonuçlarda ilave yarar sağlamamıştır. PROTECT çalışmasında, selektif adenozin A1 antagonisti **Rolofilinin** ek bir klinik yarar getirmediği ve bunun ötesinde inme ve nöbet oranlarında artışa neden olduğu anlaşılmıştır. Benzer şekilde, ASTRONAUT çalışmasında, bir renin inhibitörü olan **Aliskirenin**, hastalar stabilize olduktan sonra standard tedaviye eklenmesi ile primer sonlanım noktalarında bir azalma sağlanmamış, daha fazla hiperkalemi, hipotansiyon ve renal fonksiyonlarda kötüleşme görülmüş, ancak bu durumun özellikle diyabetik olgularda belirgin olduğu, non-diyabetik olgularda 1-yıllık sonlanımlarda anlamlı azalma sağlandığına dikkat çekilmiştir.

Istaroksım yeni bir lusoinotropik ajan olarak HORIZON HF çalışmasında test edilmiş ve anlamlı hemodinamik düzelme sağladığı gösterilmiştir. Yeni inotropik ajanlar içinde en çok umut vadeden ajan **omekaptiv mekarbil**'dir (OM). Bir kardiyak miyozin aktivatörü olan OM özellikle sistolik ejeksiyon süresini arttırarak etki etmektedir. Sonuçları yeni açıklanan ATOMIC HF çalışması, OM ile dispne ve kötüleşen KY'de azalma, sistolik ejeksiyon zamanında artış, kalp hızında hafif azalma ve kan basıncında hafif artma olduğunu göstermiştir.

Benzer şekilde yeni ilaçlar içinde en çok umut veren ajanlardan bir diğeri relaksindir. Gebelikte salınan bir hormon olan relaksin sistematik ve renal vazodilatasyon, natriüretik, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antifibrotik etkileri bulunmaktadır. Pre-RELAX AHF pilot çalışmasında **serelaksin** dispnede, 4 aylık KV ölümden, KV/renal rehospitalizasyonda anlamlı azalma sağlanması dikkate alınarak yapılan ve çok daha büyük bir çalışma olan RELAX-AHF çalışmasında serelaksin dispnede, KY klinik bulgularında anlamlı düzelme sağladığı ve bunun ötesinde sekonder sonlanım olan 6 aylık tüm nedenli ve KV nedenli ölümleri anlamlı azalttığı sonuçlarına ulaşılmıştır. Böylece ilk defa bir ilacın akut KY'de mortaliteyi azaltıcı etkisine ulaşılmış olduğundan RELAX-AHF 2 çalışması başlatılmıştır. Daha sonra yapılan analizler serelaksin, daha az troponin yükselmesi, daha az sistatin-C yükselmesi, daha az kreatinin yükselmesi, daha az hepatik enzim yükselmesi ve daha çok natriüretik peptid düzeylerinde azalma ile organ korunması etkinliğinin belirgin olduğu vurgusu üzerinde durulmuştur.

Akut KY'de bir diğeri umut vadeden ilaç grubu guanilat siklaz aktivatörleridir. Bunlardan bir olan **cinaciguat**'ın belirgin hemodinamik etkinliği olduğu gösterilmekle birlikte COMPOSE Programme'da ciddi hipotansiyon etkileri nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Vericiguat ile ilgili SOCRATES çalışması halen devam ediyor ve sonuçların bu grup ajanların akut KY'deki yerini ortaya koyması bekleniyor.

Böbreklerde yapıp salınan, vazodilatasyon, natriüretik, diüretik etkileriyle bir natriüretik peptid olan urodilatin'in (ularitid) etkinlik ve güvenliği SIRIUS-II çalışmasında test edilmiş ve **ularitid**'in, dispne ve hemodinamikte anlamlı düzelme sağladığı ve 30 günlük mortaliteyi anlamlı azalttığına ilişkin sonuçlara ulaşılmıştır. Halen devam eden TRUE-HF çalışmasının, ularitidin etkinlik güvenlik ve akut KY'de ki rolüne ilişkin bilgiler vermesi bekleniyor.

Streskopin, selektif kortikotropin salınımına neden olan faktör reseptörünün agonistidir. Sözkonusu reseptörün stimülasyonu ile kardiyak debi ve EF artmakta, sistemik vasküler rezistans azalmaktadır. Yeni yayınlanan çalışmalar, sistolik KY olgularında streskopinin kardiyak debiyi anlamlı arttırdığı, sistemik vasküler rezistansı anlamlı azalttığı, kalp hızı ve kan basıncında anlamlı değişikliğe neden olmadığını göstermektedir.

Klevidipin çok kısa etkili kalsiyum kanal blokeridir. Yeni yayınlanan PRONTO çalışmasında, kan basıncı >160 mmHg gelen ve ciddi dispnesi olan hipertansif akut KY olgularında klevidipin, Standard nitrat veya nicardipin tedavisiyle karşılaştırılmış ve ilk 1 saat gibi çok erken dönemde tedavinin başlatıldığı çalışmada klevidipin ile Standard tedaviye göre daha fazla olguda erken kan basıncı hedeflerine ulaşılmış ve 45.dakikada daha fazla olguda dispnede düzelme sağlamıştır. Özellikle hipertansif akut KY ile gelen olgularda klevidipin önemli bir üstünlüğe sahip gibi görünmektedir.