

## Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde ACE İnhibitörleri ve ARB'ler.

Prof. Dr. İbrahim Sarı

*Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (KEF-KY), Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (DEF-KY) kadar sık görülmektedir ve benzer kötü prognoza sahiptir. Bununla birlikte kılavuzlarca kalp yetersizliği için önerilen ilaç tedavileri DEF-KY için yapılan çalışmaların sonuçları doğrultusunda şekillenmiştir. Bu yüzden mevcut kılavuzlarda KEF-KY'ne özgül hemen hemen hiçbir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Bu yazıda Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE-I) ve Anjiyotensin Reseptör Blokerlerinin (ARB) KEF-KY hastalarında kullanımına ilişkin güncel bilgi gözden geçirilmiştir.*

Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin 2012 kalp yetersizliği kılavuzunda KEF-KY için özgül bir ilaç tedavisi önerisi bulunmamakla birlikte, 2013 yılında yayınlanan Amerikan kılavuzunda ARB'lerin hastaneye yatışı azaltmak amacıyla düşünülebileceği belirtilmektedir (sınıf IIb, kanıt düzeyi B). Genel olarak baktığımızda KEF-KY hastalarında ACE-I veya ARB'lerle yapılan çalışmaların ilginç olarak DEF-KY'ne göre oldukça az olduğunu görüyoruz.

Bu çalışmalardan ilki olan ve 2003 yılında yayınlanan CHARM-Preserved çalışmasında candesartanın, kalp yetersizliğine bağlı yatış ve kardiyovasküler ölümden oluşan birleşik sonlanımda plasebodan üstün olmadığını ancak kalp yetersizliğine bağlı yatış oranı ve sayısını plaseboya göre anlamlı olarak azalttığını görmekteyiz. 2006 yılında yayınlanan PEP-CHF çalışmasında perindopril, 1 yıllık takipte placeboya göre semptomları ve egzersiz kapasitesini anlamlı olarak iyileştirmiş, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları anlamlı olarak azaltmış, ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı yatıştan oluşan birleşik sonlanımı sınırdan anlamlılıkla azaltmıştır ancak 3 yıllık takipte olumlu etkileri kaybolmuştur. En son yayınlanan (2008) ve en fazla hastayı içeren (4128 hasta) I-PRESEVE çalışmasında irbesartan, ölüm ve/veya kardiyak nedenle hastaneye yatış gereksiniminde placeboya üstünlük gösterememiştir. Nispeten küçük bir çalışma olan Hong Kong Diyastolik Kalp Yetersizliği Çalışması ilginç bir dizayna sahiptir. Bu çalışma toplam 150 hastayı diüretik, diüretik+irbesartan ve diüretik+ramipril olmak üzere 3 gruba randomize etmiş ve 1 yıllık takipte 3 grupta da benzer oranda semptomatik iyileşme olmuş ancak diüretik+irbesartan ve diüretik+ramipril grubunda NT-proBNP düşüşü anlamlı olarak daha fazla ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda anlamlı olarak daha fazla iyileşme olmuş. Bu çalışma aynı zamanda KEF-KY'de ACE-I ve ARB'leri karşılaştıran ilk çalışmadır.

Gerçek hayat verisi sunan ve 16216 KEF-KY hastasının takip edildiği İsveç Kalp Yetersizliği Kayıt çalışmasında 5 yıllık sağkalım ACE-I veya ARB kullananlarda anlamlı olarak daha iyiydi ve bu fark kullanılan ACE-I/ARB dozunun hedef dozun en % 50'si olanlarda daha belirgindi. Buna ilaveten Euro Heart Survey verilerine göre ACE-I kullanımının ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak sağkalımı iyileştirdiğini görmekteyiz. ACE-I'leri içeren 7 çalışmanın meta-analizinde, ACE-I'lerin KEF-KY'de hastaneye yatışı azaltmadan sağkalımı iyileştirdiği belirtilmektedir. Genelde böbrek fonksiyon bozukluğu olanların büyük çalışmalardan dışlandığı bilinmektedir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızının <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> olduğu 1340 hastanın dahil edildiği bir kayıt çalışmasında yaklaşık 8 yıllık takipte ACE-I/ARB'lerin KEF-KY'de hastaneye yatışı azaltmadığını ancak sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiği belirtilmektedir.

KEF-KY hastalarında ACE-I ve ARB'lerle ilgili büyük çalışmaların genellikle nötr veya olumsuz sonuçlandığını ancak kayıt çalışmalarının daha pozitif sonuçlandığını göz önüne alarak konuyu irdelediğimizde aşağıdaki eleştirilerin yöneltildiğini görmekteyiz;

1- Çalışmaların ACE-I/ARB farkını ortaya koyacak güçten yoksun olduğunu söyleyebiliriz.

--PEP-CHF ve I-PRESERVE çalışmalarında hasta alımı beklenenden çok uzun sürmüştür.

--CHARM-Preserved çalışmasında 37 aylık takipte hastaların sadece %11 inde kardiyovasküler olay meydana gelmiş, PEP-CHF çalışmasında 1 yıl sonunda hastaların sadece %4'ünde ölüm gözlenmiş ve I-PRESERVE çalışmasında 50 ay sonunda hastaların sadece %11'i ölmüş ki bu oranlar gerçek hayat verilerine göre oldukça düşüktür.

2- Çalışmalarda ilaç bırakma oranları ve açık etiketli ACE-I/ARB'ye geçiş oranları çok fazla.

-- PEP-CHF çalışmasında 1 yıl sonunda hastaların %90'ı perindopril kullanırken bu oran 6 ay sonra %60'a çalışma sonunda ise %35'e düşmüştür.

--Açık etiketli ACE-I/ARB'ye geçiş oranı I-PRESERVE'de %34, CHARM-Preserved'de %22 ve PEP-CHF'de %40 olarak belirtilmiş.

3- Çalışmalarda önemli oranda hasta zaten nörohormon bloke edici ajanlar kullandığı için beklenen faydayı maskeleyebilir.

-- I-PRESEVE'de ACE-I kullanma oranı her 2 grupta %40, spironolactone kullanımı %29 ve beta bloker kullanımı %73 olarak bildirilmiştir.

4- Çalışmaya alınan hastaların bazılarında gerçekten KEF-KY olmayabileceği yönünde eleştiriler mevcut.

5- KEF-KY olan hastaların sıklıkla ko-morbiditelerin eşlik ettiği heterojen bir hasta grubu olduğu, tanı ve sınıflamada konsensus olmadığını göz önünde bulundurarak çalışma sonuçlarını yorumlarken dikkatli olmak gerekir.

Sonuç olarak güncel veriler KEF-KY hastalarında ACE-I/ARB'lerin rutin olarak verilmesini destekleyecek kadar kuvvetli gözükmemekte. Randomize çalışmaların sonuçlarına göre, bu ilaçlar KEF-KY'de mortaliteden çok hastaneye yatışları azaltma eğilimi göstermektedir ve DEF-KY ile karşılaştığımızda potansiyel faydanın KEF-KY'de daha az olduğu söylenebilir.