

The influence of renal function on clinical outcome and response to b-blockade in systolic heart failure: Insights from metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic HF (MERIT-HF)

Dr. Burak Pamukçu

Amaç: Böbrek işlev bozukluğunun sistolik kalp yetersizliğinde β blokerlere yanıtı ve ölüm üzerine etkinliği konusunda sınırlı miktarda bilgi mevcuttur.

Yöntem ve sonuçlar: Böbrek işlevi basitleştirilmiş 'Böbrek Hastalığında Diyetin Düzenlenmesi' (MDRD) eşitliği kullanılarak hesaplanan glomerül filtrasyon hızı (eGFR) ile değerlendirildi. MERIT-HF çalışmasındaki hastalar MDRD formülü ile belirlenen böbrek işlevlerine göre üç böbrek işlev alt grubuna ayrıldı: eGFR_{MDRD} >60 (n=2496), eGFR_{MDRD} 45'den 60'a kadar olanlar (n=976) ve eGFR_{MDRD} <45 mL/dk/1.73m² vücut yüzey alanı (n=493). Risk oranı (HR) önceden belirlenmiş risk faktörleri için düzeltilerek kısmi COX risk modeli kullanılarak hesaplandı. eGFR_{MDRD} >45 olan plasebo grubu hastaları eGFR_{MDRD} >60 olanlara göre belirgin derecede yüksek riske sahipti: Tüm nedenlere bağlı ölüm için HR 1.90 (%95 güven aralığı (CI), 1.28-2.81), ortak sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı ölüm/ kalp yetersizliğinin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatırılma için HR 1.91 (%95 CI, 1.44-2.53). eGFR<45 olup metoprololün kontrollü salınım/uzamış salınım (CR/XL) formu verilen hastalarda sağlanan yüksek orandaki risk azalması sayesinde azalmış böbrek işlevine bağlı belirgin bir risk artışı izlenmedi. Total mortalite için metoprolol CR/XL grubu plasebo ile karşılaştırıldığında eGFR_{MDRD} <45 olanlarda HR, 0.41 (%95 CI, 0.25-0.68, p<0.001), eGFR_{MDRD} >60 olanlarda 0.71 (%95 CI, 0.54-0.95; p<0.21) bulundu. Ortak sonlanım noktası içinse ilgili risk oranları sırasıyla HR, 0.44 (%95 CI, 0.31-0.63; p< 0.0001) ve HR, 0.75 (%95 CI 0.62-0.92; p=0.005) olarak bulundu. Tedavinin total mortalite ile etkileşimi için p=0.095; ortak sonlanım noktası ile etkileşimi için p=0.011 olarak bulundu. Her 3 böbrek işlev alt grubunda da metoprolol CR/XL iyi tolere edildi.

Sonuçlar: eGFR ile hesaplanan böbrek işlevi ölüm ve kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeniyle hastaneye yatış için güçlü bir öngördürücüyüdü. Metoprolol CR/XL ölüm ve kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeniyle hastaneye yatışı azaltmada eGFR<45 olan hastalarda da en az eGFR>60 olan hastalardaki kadar etkili bulundu.

Böbrek işlev bozukluğu sistolik kalp yetersizliğine sıklıkla eşlik etmekte olup mortalite artışı ile olan ilişkisi gösterilmiştir.1,2 Sistolik kalp yetersizliği ile birlikte böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda böbrek işlev bozukluğunun ölüm ve özel nedenlerle hastaneye yatış üzerine etkileri ve beta blokerlerin bu hastalarda iyi tolere edilip edilmediği hakkında kısıtlı miktarda bilgi mevcuttur.

Kronik böbrek hastalığında sempatik aktivite artmış olup3,4 anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin bu sempatik aktiviteyi azalttığı ancak normale döndüremediği gösterilmiştir.5 Bu nedenle beta blokerlerin kullanımının kronik böbrek yetersizliğinde (KBY) yararlı etkileri olabilir. Beta blokerlerin böbrek işlev bozukluğu ile birlikte kalp yetersizliği olan hastalarda etkinliğini az sayıda çalışma incelemiş olmakla beraber bu çalışmalar yararlı etkilerin korunduğuna işaret etmektedir.6-11

Böbrek işlevinin ölüm üzerine etkisi iki çalışmada incelenmiş olup bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. 'Kalp yetersizliği bisoprolol 2' çalışmasında (CIBIS II) ölüm oranı ve böbrek işlevi arasında ilişki saptanmamıştır.6 Sol ventrikül disfonksiyonu çalışmalarında (SOLVD),12 aritmi nedeni ile artmış ölüm riski yanında böbrek işlevindeki bozulma ile birlikte ilerleyici kalp yetersizliğinden ölüm arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Bu çalışmada böbrek işlevinin klinik olay mutlak riski ve oranı üzerine etkisini ve sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda metoprololün CR/XL formunun tolere edilebilirliği ve risk düşürücü etkisini incelemek üzere MERIT-HF çalışması verileri incelenmiştir.

Metodlar

MERIT-HF çalışması 3991 hastanın alındığı prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır.13,14 Bu çalışma MERIT-HF'in bir alt çalışması olup başlangıçtaki MDRD eşitliği16,17 kullanılarak hesaplanan eGFR değerlerine göre hastalar 3 böbrek işlev grubuna ayrılmıştır; eGFR_{MDRD} >60 (n=2496), eGFR_{MDRD} =45-60 (n=976) ve eGFR_{MDRD} <45 mL/dk/1.73m² vücut yüzey alanı (n=493). MERIT-HF çalışmasının tasarımı ve ana sonuçları daha önce yayınlanmıştır.13,14 Özetle bu çalışmaya alınan hastalar 40-80 yaş arası, EF<%40 ve New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıfı çalışmaya alınmadan önce en az 3 ay önceden itibaren II-IV olan kalp hızı \geq 68 olan hastalardı. Ölüm oranı ve özel sebeple hastaneye yatış bağımsız bir komite tarafından değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada ana amaç olan böbrek işlevinin mortalite ve hastaneye yatışa etkisi farklı böbrek işlev gruplarında Cox orantısal risk modeli ile belirlenmiştir.

Sonuçlar

Tablo 1 hastaların klinik özelliklerini göstermektedir. eGFR_{MDRD} için ortalama değerler 37, 53 ve 78 mL/dk/1.73m²/BSA olarak hesaplanmıştır. Tablo 2 sonlanım noktaları ve olay oranlarını ifade etmektedir. Tüm nedenlere bağlı mutlak ölüm riski eGFR_{MDRD} < 45 olan grupta 21.7/100 hasta takip yılı, eGFR_{MDRD} >60 olan grupta ise 8.9 olarak bulunmuştur; (HR, 1.90 %95 CI, 1.28-2.81). Metoprolol CR/XL grubunda sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. Tablo 3'te plasebo ve metoprololü her üç eGFR_{MDRD} grubunda hem düzeltilmiş hem düzeltilmemiş biçimde göstermektedir. Bu veriler Şekil 1'de de ifade edilmiştir. Randomizasyon grubuna göre hastaneye yatış verilerinin karşılaştırması şekil 2'de gösterilmiştir.

eGFRMDRD <45 olan grupta 1 yaşam kurtarmak için 1 yıl boyunca tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 8 iken bu sayı eGFRMDRD >60 olan grupta 40 hasta olarak belirlenmiştir. Bir hastanın kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeni ile hastaneye yatışını engellemek için 1 yıl boyunca tedavi edilmesi gereken hasta sayıları ise eGFRMDRD<45 ve eGFRMDRD>60 olan gruplarda sırasıyla 4 ve 31 olarak belirlenmiştir.

Metoprolol CR/XL her üç böbrek işlev grubunda da iyi tolere edilmiştir. Ortalama metoprolol dozu eGFRMDRD <45 olan grupta 141 mg, eGFRMDRD 45-60 olan grupta 149 mg ve eGFRMDRD >60 olan grupta ise 164 mg olarak hesaplanmıştır. Hangi böbrek işlev grubundan olursa olsun hastaların %80'den fazlası 100mg/gün metoprolol dozuna erişmiştir. Yavaş kalp hızı, kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeni ile ilacı tolere edememe 3 alt grupta da benzer oranlarda izlenmiş olup plasebodan farklı değildir.

Yan etki nedeni ile ilacı bırakma plasebo ve metoprolol gruplarında böbrek işlevindeki düşüle birlikte artmıştır. En sık bildirilen ilacı bırakma nedeni kalp yetersizliğidir. Diğer yan etkiler halsizlik, bradikardi, başdönmesi ve hipotansiyondur.

Tartışma

Bu çalışma böbrek işlevinin artmış ölüm riski ve hastaneye yatış oranı için güçlü ve bağımsız bir öngördürücü olduğunu doğrulamıştır. Plasebo grubunda ölüm ve hastaneye yatış riski artışı böbrek işlevinde azalma ile beraber kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ile açıklanmıştır. İlginç olarak metoprolol verilen grupta böbrek işlevindeki azalmanın plasebo grubundakine benzer bir artışa neden olmadığı bunun da metoprolol CR7XL tarafından sağlanan yüksek orandaki risk azalmasına bağlı olduğu görülmüştür.

CIBIS II çalışmasında bisoprolol tedavisinin GFR<60 olan hastalarla GFR>60 olan hastalarda benzer etkiyi gösterdiği bildirilmiştir.6 'Cooperative Cardiovascular Project' isimli 20,902 hastalık bir gözlemsel çalışmada EF<%40 olan hastalarda beta bloker tedavisinden kreatinin düzeyi 2.0mg/dL'nin üzerinde olanların daha fazla yarar gördüğü gösterilmiştir.7 Bu çalışma metoprololün 1 hasta yaşamı kurtarmada ve 1 hastanın kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeni ile hastaneye yatışını önlemede eGFRMDRD <45 olan grupta da en az eGFRMDRD >60 olan gruptaki kadar etkili olduğunu göstermiştir. Kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ile böbrek işlev bozukluğu arasındaki ilişki iyi tanımlanmamıştır. Kronik hipoksiyle birlikte artmış miyokard metabolizması ve hücresel düzeyde hipoksiye neden olan otonom sistem dengesinin sempatik aktivite lehine bozulmasına bağlı olduğu ileri sürülebilir.18 Adrenerjik aktivitenin artışı, vazokonstriksiyon miyokard üzerinde toksik etki gösterebilir.3 Renin-angiotensin aldosteron sistemi etkinleşmesi, endotel disfonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres diğer etkili faktörler olabilir.19 Beta blokerler bu etkilere karşı etki göstererek faydalı olabilmektedir.20-25 Çalışmanın önemli bir bulgusunda çoğunlukla kalp yetersizliğinde kötüleşmeye bağlanan 2 kata varan ölüm riski artışıdır. SOLVD çalışmasının tedavi kollarında birinde de böbrek işlevlerinin bozulmasıyla pompa yetersizliğine bağlı ölüm oranlarında artış bildirilmiştir.12

Kısıtlılıklar

Hemoglobin düzeyi için düzeltme yapılmamış olması, kreatinin düzeyinin takipte izlenmemesi ve ölçülen yerine hesaplanan GFR değerleri kullanılması sayılabilir.

Sonuçlar

eGFR ile hesaplanan böbrek işlevi kalp yetersizliğinde kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış ve ölüm için güçlü bir öngördürücüdür. Gelecekte ölüm oranlarını inceleyecek çalışma modellerinde böbrek işlevleri yer almalıdır. Metoprolol CR/XL ölüm ve kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeniyle hastaneye yatışı eGFRMDRD <45 olan hastalarda da en az eGFRMDRD >60 olan hastalarda ki kadar etkili olarak azaltmaktadır. Sistolik kalp yetersizliği olan hastaların çoğunda böbrek işlev bozukluğu da mevcuttur. Uygun beta bloker tedavisi ile çok sayıda hastanın yaşamı kurtarılıp kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeniyle hastaneye yatış önlenir.

Bu çalışmada ana amaç olan böbrek işlevinin mortalite ve hastaneye yatışa etkisi farklı böbrek işlev gruplarında Cox orantısal risk modeli ile belirlenmiştir.

