.

Kronik Kalp Yetersizliği, Aspirin, Klopidogrel ve Warfarin Kullanımı ve Klinik Gidişe Etkileri

Doç.Dr.Güliz Kozdağ

Soru: Kalp yetersizliği tüm dünyada nasıl bir gidiş göstermektedir?

Kalp yetersizliği çok yüksek bir hasta populasyonu olan ve her gün hasta sayısı artan bir halk sağlığı problemidir. Her geçen gün insidansı, prevalansı, morbidite ve mortalitesi ve ekonomik maliyeti yükselmekte tüm dünya ülkeleri bütçelerini zorlamaktadır . Kalp yetersizliği tedavisi için yılda yaklaşık 11 milyon $ harcanmaktadır.

Soru: Batı ülkerindeki durumu nasıldır?

İnsidans ve prevalansı gittikçe artmaktadır. Kalp yetersizliği daha anlaşılabilir ve yeni tedavi seçenekleri olmasına karşın kronik Kalp yetersizliği (KKY) batı ülkelerinde en yaygın görülen ölüm nedenlerinden biridir .

Soru: Mortalite hızı yüksek midir?

Teşhis konulduktan sonra 5 yıl içinde %60 civarındadır hatta hastane yatışı olanlarda daha yüksektir .

Soru: KKY hastalarında ana ölüm nedeni nedir?

Ana ölüm nedeni, sıklıkla refrakter kalp yetesizliği veya yeni gelişen koroner trombozu sonucu oluşan tıkanıklık veya aritmik olaya bağlı oluşan ani kardiyak ölümdür. Azalmış sol ventrikül fonksiyonu ve korunmuş sol ventrikül fonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği olan hastaların irdelendiği bir çalışmada 600 civarında ölümün incelenmesinde ani ölüm, azalmış fonksiyonlu hastalarda %21 korunmuş fonksiyonlu hastalarda %16 olarak bulunmuş. Azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan grupta akut miyokard infaktüsüne bağlı ölüm ilk 1.5 yılda önce hızla artmış daha sonra yavaşlamıştır. 5 yıl izlemi olan çalışmada Sol ventrikül fonksiyonu azalmış olan hastalarda hastaların %50'sinde koroner tıkanma olduğu tespit edilmiştir .

Soru: Kalp yetersizliğinin nispeten yaygın görülen bir komplikasyonu olan tromboembolizm hangi şekillerde karşımıza çıkar ve önemi nedir?

Kalp yetersizliği hastasında boşlukların genişlemesi, azalmış duvar hareketi, azalmış stroke volüm kanın stazına neden olabilmekte, endokardın endotel yüzeyinde değişiklikler oluşması antitrombotik özelliklerini değiştirmekte, fibrinopeptide A, antitrombin III, dolaşan fibrinojen ve D-dimer düzeyi yükselmekte, nitrik oksid üretimi azalmakta ve vWB factor düzeyi artmaktadır. Trombositlerin adezyonu ve endotel monosit aktivitesi artmaktadır. Bu trombozu hazırlayan faktörlere ek olarak atrial fibrilasyon gelişimide kalp yetersizliğinde gelişen trombotik olayların ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır . Hastaların inme, miyokard infarktüsü ve diğer arteryel ve venöz tromboembolik olayların gelişimi için riskleri artmıştır . Venöz tromboemboli, inme ve yeni koroner olaya bağlı ani ölüm riski %30'dur .

Soru: Morbidite ve mortaliteyi azaltmada antitrombotik ve antikoagülan tedavinin faydası var mıdır?

Antitrombotik ve antikoagülan tedavinin potansiyel faydaları ile ilgili hala tartışma vardır .

Soru: 580 hastalık kohortunuzu izleme amacınız neydi?

Amacımız hastaneye dekompanse kalp yetersizliği tanısı ile yatan hastalarda çıkış sonrasında, medikal tedavileri arasında yer alan aspirin, klopidogrel ve warfarin kullanımının kardiyak mortalite ve tekrar kötüleşen kalp yetersizliği tanısı ile hastaneye yatışa olan etkisini incelemekti.

Soru: Bu dekompanse kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatan ve taburcu olduktan sonra 39±14 ay izlediğiniz hastalarınızın özellikleri nasıldı?

Dekompanse kalp yetersizliği nedeni ile ocak 2003 ve haziran 2009 tarihleri arasında kliniğimize yatırılan beş yüz seksen hasta kohorta dahil edildi. 373'ü erkek, 207'i kadın olan hastaların ortalama yaşları 63±13 yıldı. Fonksiyonel durumları (New York Heart Association functional class) II-IV dü. Hastaların hepsi koroner arter hastalığı açısından koroner anjiografi ile değerlendirilmişti. Hastaların %63'ünde koroner arter hastalığı vardı. Ortalama ejeksiyon fraksiyonları %26±9, BNP değerleri 1166±1007pg/mL'ydi. 62 hasta (% 11) çalışmaya alındığında klopidogrel kullanmaktaydı. Orta- ileri aort darlığı ve mitral

darlığı olan hastalar gruba alınmadı.

Soru: Çalışmanın sonunda hastaların kardiyak nedenli ölüm ve hastaneye yatış oranı neydi, ölen hastaların özellikleri nasıldı?

İki yüz yedi (%36) hasta izlem sırasında kaybedildi. Ölen hastalar yaşayanlara kıyasla daha yaşlıydı, NYHA sınıfları daha yükseti, BNP ve CRP düzeyleri yüksekti, ejeksiyon fraksiyonları ve hemoglobin düzeyleri daha düşüktü. 313 hastanın izlem dönemi sırasında kalp yetersizliğinin kötüleşmesi nedeni ile tekrar hastaneye yatışı gerçekleşti.

Soru: Aspirin, klopidogrel ve warfarin kullanımının yaşama olan katkısı neydi?

Aspirin kullanan 515 hastanın %36'sı, aspirin kullanmayan 65 hastanın %37'si izlem sırasında kaybedilmişti (p>0.05). Klopidogrel alan 101 hastanın %27'si, klopidogrel almayan 479 hastanın %38'i izlem süresi sırasında ölmüştü (p=0.039). Warfarin kullanan ya da kullanmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Soru: Uzun süreli izlemde bu ilaçların hastaneye yatışa etkisi nasıldı?

İlaçların kullanımının kötüleşen kalp yetersizliğinden dolayı uzun izlem süresinde hastaneye yatışa her hangi bir etkisi saptanmamıştır.

Soru: Aspirin, klopidogrel ve warfarin kullanımının kalp yetersizliği hastalarında etkisini irdeleyen önemli çalışmalar var mıdır varsa sonuçları nasıldır?

Kronik kalp yetersizliğinde Aspirin, klopidogrel ve warfarinin etkisini karşılaştıran en büyük randomize çalışma WATCH'dır. Hastaların %73'ünün etyolojisi iskemikti ve ortalama yaşı 63'dü. Hastaların miyokard infarktüsü, hipertansiyonu, diyabet, inme, periferik arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi eşlik eden ko-morbid durumları vardı. Hastalar ACEI/ARB, β bloker, diüretik, digoksin, sprinolakton alıyorlardı. Hastalar aspirin, klopidogrel yada warfarin kullanımı ile 3 koldan birine ayrıldılar. Ortalama 1.9 yıl izlem sırasında 282 (% 18) ölüm ve 13 (%1) kalp transplantasyonu oldu. Primer son noktası tüm nedenli ölümler, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olmayan inmeydi. İkincil sonlanım noktaları; birincil sonlanım noktası ve kalp yetersizliği nedenli hastaneye yatıştı. WATCH çalışmasının sonucunda antikoagülan kullanımı ile aspirin ve klopidogrel gibi antitrombositer tedavi arasında primer sonlanım noktası açısından anlamlı büyük bir fark saptanmadı . WATCH çalışması yavaş hasta alımı nedeni ile erken sonlandırılmıştır. Warfarin grubunda aspirin kullanan gruba göre hastaneye yatışta daha fazla bir risk azalması olmuştur.
Warfarin and Aspirin Study in Heart Failure çalışmasında aspirin kullanımına randomize edilen grupta, özellikle kötüleşen kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatış daha fazla olmuştur.

Soru: Warfarin ve aspirin kullanımının Kardiyak mortaliteye olumlu etkisinin saptanmamasının nedenleri neler olabilir?

Hepimizin bildiği gibi coumadin kullanımı ve etkili dozun ayarlanması zor bir ilaçtır. Hastaların tedaviye uyumlarının iyi olmaması nedeni ile istenen INR değerlerinin sağlanmasında güçlük çekilebilmesi sonuçları etkileyebilir. Kalp yetersizliğinde furosemidin intravenöz verilmesi sonrasında, verilmeyi izleyen dakikalar içinde venlerde dilatasyon gelişir, aspirin kullanımının bu etkiyi inhibe ettiği gösterilmiştir .
Aspirin, ACE-inhibitörleri ile etkileşime girebilmekte ve onların yararının ortaya çıkmasına engel olabilmektedir. Aspirin doza bağlı olarak, renin-anjiotensin sistemi aktive olmuş ya da ACE-inhibitörü kullananlarda böbrek fonksiyonlarını bozabilmektedir. İdrar akımı, sodyum atılımı ve serbest su klerensi 320 mg aspirin alanlarda 0 ve 80 mg alanlara kıyasla düşük olduğu saptanmıştır. İdrar akımı, sodyum atılımı, serbest su klerensi ve ozmolarite nin 160 mg aspirin alındığında 0 mg alınmasına göre anlamlı bir şekilde azalmış olduğu gösterilmiştir .

Soru: Klopidogrelin kardiyak mortalite üzerine olan olumlu etkisini neye bağlıyorsunuz?

Anti-trombositer ajan olan klopidogrel ACE-inhibitörleri alan kalp yetersizlikli hastalar da aspirinle karşılaştırıldığında prostaglandin sentezi ile etkileşmez. Klopidogrel, ACE-inhibitörü kullanan hastalar, aspirin-ACE-inhbitörü kullanan hastalar ile kıyaslandığında ortalama VO2max da anlamlı bir artış saptanmıştır . ACE-inhibitörü kullanan kalp yetersizlikli hastalarda günlük 325 mg aspirin dozununun 75 mg klopidogrel alanlara göre beyin natriüretik peptid düzeylerine olumsuz etkisi olduğu görülmüştür .
Çalışma grubumuzun %63'ünde koroner arter hastalığının bulunması nedeni ile klopidogrelin trombotik olaylara olumlu etkisi olduğunu ve mortaliteyi azalttığını düşünüyorum.

Soru: Teşekkür ederim

Sabrınız için teşekkür ederim

---

[1] *Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB.Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease.*

The Framingham Heart Study. . N Engl J Med. 1990;322:1635-41.

[2] Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973-1986. Evidence for increasing population prevalence. Arch Intern Med. 1990;150:769-73.

[3] Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. Circulation. 1998;97:282-9.

[4] McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD; Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. J Am Coll Cardiol. 2002;39(1):60-9

[5] Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. J Am Coll Cardiol. 2002;39(2):210-8.

[6] Miller LW, Missov ED. Epidemiology of heart failure. Cardiol Clin. 2001;19:547-55.

[7] Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113:1424-33.

[8] Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ.The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail. 2002;4:361-71.

[9] O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Am Heart J. 2008 ;156:662-73.

[10] Grigorian-Shamagian L, Otero Raviña F, Abu Assi E, Vidal Perez R, Teijeira-Fernandez E, Varela Roman A, Moreira Sayagues L, Gonzalez-Juanatey JR. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. Am Heart J. 2008;156:1184-90.

[11] Abdo AS, Kemp R, Barham J, Geraci SA. Dilated cardiomyopathy and role of antithrombotic therapy. Am J Med Sci. 2010;339:557-60.

[12] Nixon JV. Left ventricular mural thrombus. Arch Intern Med. 1983;143:1567-71.

[13] Michael Efremidis MDa, Loukas Pappas MDa, Anthony Sideris MD, FESCa and Gerasimos Filippatos MD, FCCP, FESC , aManagement of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2008;14: 232-237.

[14] Cleland JG. Anticoagulant and antiplatelet therapy in heart failure. Curr Opin Cardiol. 1997 ;12:276-87.

[15] Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moyé LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction.N Engl J Med. 1997;336:251-7.

[16] Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1424-6.

[17] Lip GY, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. QJM. 2002;95:461-8.

[18] Antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. Subramaniam V, Davis RC, Shantsila E, Lip GY. Fundam Clin Pharmacol. 2009;23:705-17.

[19] Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, Jafri SM, Krol WF, O'Connor CM, Schulman KA, Teo K, Warren SR; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation. 2009;119:1616-24.

[20] Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, Prentice C, Ford I, Trainer A, Poole-Wilson PA. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with

heart failure. Am Heart J. 2004;148:157-64.

[21] *Jhund P S; Davie A P; McMurray J J Aspirin inhibits the acute venodilator response to furosemide in patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology 2001;37:1234-8.*

[22] *Juhlin T, Jönsson BA, Höglund P. Renal effects of aspirin are clearly dose-dependent and are of clinical importance from a dose of 160 mg. Eur J Heart Fail. 2008 Sep;10(9):892-8.*

[23] *Kindsvater S., Leclerc K., Ward J.Effects of coadministration of aspirin or clopidogrel on exercise testing in patients with heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Cardiol 2003;91:1350-1352.*

[24] *Meune C., Wahbi K., Fulla Y., et al. Effects of aspirin and clopidogrel on plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure receiving ACE inhibitors. Eur J Heart Fail 2007;9:197-201.*