

Kalp Yetersizliğinde İstirahat Kalp Hızı

Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU

İstirahat kalp hızı düzeyleri ile mortalite ve morbiditesi arasında nasıl bir ilişki bulunmaktadır?

Kayıt çalışmaları, gözlemsel çalışmalar ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler istirahat kalp hızının total mortalite ve kardiyovasküler mortalite için önemli bir risk göstergesi olduğunu desteklemektedir. Artmış kalp hızının azaltılması ile klinik sonuçların da düzeldiği gösterildiğinden, istirahat kalp hızı sadece bir gösterge değil aynı zamanda bir risk faktörü olarak da nitelendirilmektedir.

Artmış istirahat kalp hızı hem erkekler hem de kadınlar için, kardiyovasküler mortalite, non-kardiyovasküler mortalite, ani ölüm ve koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili bulunmaktadır. Genel populasyon için bu ilişki bazı çalışmalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız bulunurken bazı çalışmalarda bağımsızlığını yitirmektedir. Framingham çalışması 30 yıllık takipte istirahat kalp hızının tüm nedenlere bağlı mortalite için bir risk göstergesi olduğunu ve artan yaşla beraber artmış istirahat kalp hızının daha yüksek mortaliteye işaret ettiğini göstermektedir. 20 yıl üzerinde takip yapılan 2 Fransız kohortundan elde edilen verilerin sonuçları, artmış istirahat kalp hızının genel popülasyonda kardiyovasküler ölümler için diğer risk etmenlerinden bağımsız bir gösterge olduğunu ve <60 atım/dk kalp hızı olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek kalp hızına sahip bireylerde bu riskin 2-4 kat arttığını desteklemektedir. Yeni yayınlanmış ve diyabet ya da kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 380 000 olgunun 12 yıl takip edildiği bir Norveç çalışmasında kalp hızının yüksek kardiyovasküler risk için bir gösterge olduğunu ancak temel risk faktörleri dikkate alındığında bağımsız bir gösterge olmadığı bildirilmiştir.

Bununla beraber artmış istirahat kalp hızı, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği olgu popülasyonlarında bağımsız bir risk göstergesi olarak bulunmaktadır. Yaklaşık 25 000 KAH olgusunun 14 yıl izlendiği CASS çalışması, kalp hızının total ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir gösterge olduğunu göstermiştir. GISSI-2 çalışmasının sonuçları da kalp hızının miyokard infarktüsü sonrası hem hastane içi hem de hastane sonrası dönem için mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu desteklemektedir. Benzer şekilde CIBIS-II, MERIT-HF, COMET, SHIFT gibi kalp yetersizliği çalışmalarının verileri birbirlerini destekler şekilde kalp yetersizliği olgu grubunda artmış istirahat kalp hızı ile mortalite ve kalp yetersizliğinden hastaneye yatış klinik son noktaları arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

İstirahat kalp hızı değerlerine hangi hasta gruplarında özellikle dikkat edilmelidir?

Kalp yetersizliği ve KAH bulunan hasta grupları ile miyokard infarktüsü geçirmiş olgular istirahat kalp hızının özellikle dikkate alınması gereken olgu gruplarını oluştururlar. Çünkü bu olgu gruplarına ilişkin kanıtlar çok nettir. İstirahat kalp hızı >80 atım/dk olan KAH olgularında, kalp hızı <70 atım/dk olanlara göre iskemik atak sıklığı 2 kat fazladır. Özellikle kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığının birlikte olduğu olgular istirahat kalp hızı açısından özel bir önem arzeder. Bu olgularda istirahat kalp hızı bir risk göstergesi olmaktan öte tedaviden elde edilecek yararın değerlendirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Nitekim istirahat kalp hızının istenen düzeylere azaltılması bu olgularda günümüzde bir tedavi hedefi olarak gösterilmektedir.

Kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığının yanı sıra, kalp hızının hipertansiyon bulunan olgularda da total ve kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Framingham çalışması, kan basıncı >140/90 mmHg olan ve antihipertansif tedavi almayan olgularda kalp hızının tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler hastalık ve koroner arter hastalığı için önemli bir gösterge olduğunu göstermiştir. Benzer bir ilişki metabolik sendromlu ve ileri yaş bireyler içinde sözkonusudur. Diyabetik popülasyonda, non-diyabetik popülasyona göre istirahat kalp hızı 10-12 atım/dk daha fazla bulunmaktadır.

Kalp hızını azaltma hedefine yönelik tedaviler ile bu tedavilerin sağladıkları yararlar nelerdir?

Kalp hızı, miyokardiyal oksijen tüketimi ve enerji gereksiniminin en önemli belirleyicilerinden biridir. Artmış kalp hızı ile diyastol kısalır, ventriküler doluş zorlaşır, koroner perfüzyon azalır, oksijen ve enerji tüketimi artar, vasküler rezistans bozulur, shear stres artar. Artmış istirahat kalp hızının azaltılması ile tüm bu olumsuzlukları azaltmak veya düzeltmek mümkün olur. Kalp hızının dakikada 5-10 atım /dk azaltılması ilk bakışta çok önemli değilmiş gibi algılanabilir. Ancak insan kalbinin 1 günde yaklaşık 100 000 atım gerçekleştirdiği dikkate alındığında, kalp hızında 10 atım/dk azalma sağlanması 1 günde 12 500 atımlık azalma anlamına gelir. Kalbin 1 günde yaklaşık 30 kg ATP üretilip hemen tükettiği ve kalp hızında 10 atım/dk azalma sağlanması ile yaklaşık 5 kg/gün ATP tüketiminde azalma sağlanabileceği de dikkate alındığında gerçekleşmesi beklenen yarar daha iyi anlaşılabilir.

Kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü sonrası beta bloker tedavi ile sağlanan kalp hızı azalması ile kardiyak mortalite, tüm nedenlere bağlı mortalite, ani ölüm ve tekrarlayan miyokard infarktüsünde ki azalma arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Sözkonusu olgu gruplarında beta bloker tedavi ile kalp hızında sağlanan azalma düzeylerine paralel olarak klinik sonuçlarda elde edilen yararlar da giderek artmaktadır. Elbette beta bloker yararının tek başına kalp hızında sağlanan azalma ile

açıklanması doğru olmaz. RAAS inhibisyonu, antiaritmik etkinlik, beta reseptör upregülasyonu, apopitozis inhibisyonu gibi beta blokerlerin etkinliğini sağladığı başka mekanizmalarda sözkonusudur. Bir metaanalizde, miyokard infarktüsü sonrası beta bloker tedavi ile her 10 atım/dk kalp atım hızında sağlanan azalmanın, tüm nedenli mortalitede %22, kardiyak ölümlerde %33 ve ani ölümden %41 rölatif risk azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. CIBIS II, kalp yetersizliğinde hem istirahat kalp hızı hem de bisoprolol tedavisi ile sağlanan kalp hızında azalmanın mortalitenin güçlü belirleyicileri olduğunu ortaya koymuştur. COMET çalışması kalp hızının 68 atım/dk indirildiği olgularda, >68 atım/dk olgulara göre ve yüksek doz beta bloker kullanan olgularda, düşük doz kullanıma göre mortalitenin daha düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca istirahat kalp hızı daha yüksek olgularda hem kalp hızında sağlanan azalma çok daha belirgin gerçekleşmekte hem de elde edilen klinik yararlar daha belirgin olmaktadır.

Kalp hızının azaltılması ile sağlanan klinik yararlar ilişkin en önemli kanıtlar, kalp hızını, direkt sinüs düğümüne etki ederek düşüren ivabradin ile ilgilidir. KAH ile birlikte sol ventrikül disfonksiyonu bulunan olgularda yapılan BEAUTIFUL çalışması ve sistolik kalp yetersizliği bulunan olgularda yapılan SHIFT çalışması, standart tedaviye ilave olarak verilen ivabradin ile sağlanan kalp hızı azalması ile klinik sonuçların düzeldiğini göstermiştir. Bu yararlar beta bloker tedaviye ek sağlanan yararlardır. Özellikle beta bloker tedaviye rağmen kalp hızı >70 atım/dk olan olgularda belirgindir. Daha çok geriye dönük analizlere dayanan beta bloker çalışmalarından farklı olarak, ivabradinle ilgili sonuçların, kalp hızı hedef alınarak planlanmış prospektif çalışmalara dayanması önemlidir.

Diyastolik kalp yetersizliğinde mortalite yararı kanıtlanmış bir ilaç olmasa da, semptom kontrolü için gösterilen hedeflerden biri kalp hızı kontrolünün sağlanmasıdır. Bu olgularda beta bloker tedavinin yanı sıra non-dihidropidin grubu kalsiyum kanal blokerleri de (verapamil, diltiazem) kalp hızı kontrolü için ilk tercih edilmesi gereken ilaç grupları arasında önerilmektedir. Her iki ilaç grubuyla ilgili özellikle kalp hızının <70 atım/dk indirildiği olgularda, diyastolik doluş ve rölaksasyon parametrelerinde düzelme sağlandığına ilişkin deneysel ve klinik kanıtlar bulunmaktadır. Diyastolik kalp yetersizliği olgularının alındığı SWEDIC çalışması, karvedilol ile kalp hızı <71 atım/dk indirilen olgularda, >71 atım/dk olan olgulara göre diyastolik doluş parametreleri ile kliniğin daha iyi düzeldiğine işaret etmektedir.

Bu sonuçlar dikkate alındığında, bugün için, kalp yetersizliği ve/veya iskemik kalp hastalığında kalp hızını azaltmaya yönelik kanıta dayalı olarak kullanılabilecek ilaçların beta blokerler ve ivabradin olduğu söylenebilir.

SHIFT çalışmasından elde edilen veriler dikkate alındığında, sistolik kalp yetersizliğinin tedavisinde daha iyi mortalite ve morbidite yararı için tedavi hedefi olarak hangi kalp hızı aralığı dikkate alınmalıdır?

• Birbuçuk yıl önce sonuçları açıklanan SHIFT çalışması, ivabradin'in EF< %35 ve sinüs ritminde olan ve ACEİ, beta bloker ve aldosteron antagonisti tedavisi almakta olan orta-ileri kalp yetersizliği olgularında, primer son nokta olan kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliğinden hastaneye yatışları %18 (p<0.0001), kalp yetersizliğinden ölümü %26 (p<0.014), kalp yetersizliğinden hospitalizasyonu %26 (p<0.0001), herhangi bir nedenle hospitalizasyonu %11 (p<0.003), kardiyovasküler nedenli hospitalizasyonu %15 (p<0.0002) ve kardiyovasküler ölüm/kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon/nonfatal miyokard infarktüsü oranını %18 (p<0.0001) azalttığını göstermiştir. Ancak SHIFT çalışmasının en çok eleştirilen yönlerinden birisi, çalışmaya dahil olan olguların %90'nının beta bloker almasına karşın hedef dozda beta bloker almakta olan olgu oranının %26 olmasıdır. Hedef dozda beta bloker almayan olgularda hedef doza ulaşılması ile benzer kalp hızı azalması ve klinik yarar elde edilip edilmeyeceği çok açık değildir. Ancak tolere edilebilen dozda beta bloker tedaviye rağmen kalp hızı >70 atım/dk olan olgularda tartışmasız ivabradinin yarar sağlayacağı söylenebilir. Çalışmada başlangıçtaki kalp hızı yükseldikçe elde edilen yarar daha da artmaktadır. Özellikle yararın kalp hızı >77 atım/dk olduğu olgularda belirgin olduğu dikkati çekmektedir.

Beta blokerlerle ilgili çalışmaların verileri, beta bloker ve plasebo etkisinin 70 atım/dk ve altında overlap yaptığını ve beta bloker tedaviden beklenen yararın sınırlandığına işaret etmektedir. Beta bloker yararı özellikle ≥11 atım/dk kalp hızı azalması sağlanan olgularda gerçekleşmekte, ≤8 atım/dk sağlanan kalp hızı azalması ile yarar kaybolmaktadır. Öte yandan epidemiyolojik ve klinik çalışmaların verileri, istirahat kalp hızı <60 atım/dk olan olgularda, >60 atım/dk olan olgulara göre daha iyi mortalite ve klinik sonuçlar sergilediğine işaret etmektedir. Ancak bu sonuçlar, ilaç tedavisi ile 60 atım/dk hedefine ulaşmakla aynı yararların sağlanacağı anlamına gelmez. 70 atım/dk hedefinin ötesinde 60 atım/dk gibi bir hedefle sağlanacak yarara ilişkin güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Bazı çalışmaların subgrup analizlerinde daha fazla kalp hızı azalması (<60 atım/dk) ile daha fazla klinik yarara ilişkin veriler, klinik pratiğe yansıtılacak veriler olarak düşünülmemelidir. Bunun ötesinde <60 atım/dk hedefine yönelik ilaç tedavisinin güvenliği ile ilgili veriler de yoktur. 60 atım/dk hedefine ulaşmakla klinik yararın artabileceği öngörülse de, yan etki oranı veya olumsuz hemodinamik etkiler bilinmeli, buna göre risk/yarar ilişkisi ortaya konmalıdır. Bu nedenlerle, daha düşük hedef kalp hızı değerleri için daha fazla etkinlik ve güvenlik bilgisine ihtiyaç vardır. Tüm bunlar dikkate alındığında bugün için kalp yetersizliği tedavisinde mortalite ve morbidite yararının yanısıra güvenliğin de kanıtlandığı tedavi hedefi aralığı olarak kalp hızının 60-70 atım/dk olarak belirlenmesinin uygun olacağı söylenebilir.