

Kronik Kalp Yetersizliğinde Yaşam Uzatıcı Tedavi

Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu

Kronik kalp yetersizliğinde neden yaşam uzatıcı tedavi bir hedef olarak gösterilmektedir?

☞ Giderek artan insidans ve prevalans ile tedavide kaydedilen ilerlemelere karşın kalp yetersizliğinde yıllık mortalite halen %20 civarındadır. Hospitalizasyon sonrası 30 günlük mortalite %10.4, 1 yıllık mortalite %22 ve 5 yıllık mortalite %42.3 olarak bildirilmektedir. Özellikle NYHA III-IV olgularda beklenen yaşam süresi birçok kanser türünde beklenen yaşam süresinden çok daha kısadır. NYHA IV kalp yetersizliği olgularının %50'si 1 yıl içinde kaybedilmektedir. Bu nedenle kalp yetersizliğinde mortalitenin azaltılması, yaşam süresinin uzatılması tedavinin temel hedeflerinden birini oluşturmaktadır.

Kronik kalp yetersizliğinde yaşam uzatıcı tedavi biçimleri nelerdir?

☞ Bugün için kronik kalp yetersizliğinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış ve kılavuzlarca sınıf 1 endikasyonla önerilen başlıca 6 tedavi yaklaşımı vardır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya ACEİ kullanamayan olgularda anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler, aldosteron antagonistleri, hidralazin/isosorbid dinitrat kombinasyonu, kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), kardiyoverter defibrilatör (ICD) veya biventriküler pacemaker özellikli kardiyoverter defibrilatör (CRT-D) uygulamasının ani kardiyak ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm ve hospitalizasyonu azalttığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, yaşam kalitesi ve semptomları düzelttiği kanıtlanmıştır.

Kronik kalp yetersizliğinde yaşam uzatıcı ilaç tedavilerine ilişkin kanıtlardan sözedermisiniz?

☞ Son 2 dekatta kronik kalp yetersizliği tedavisinde kaydedilen gelişmeler, sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği mortalitesinde anlamlı azalmalar sağlamıştır. Randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları ACEİ ve beta blokerlerin etyolojiye bakmaksızın sistolik kalp yetersizliğinde mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiş ve bu ilaçların kalp yetersizliğinin rutin tedavisinde yer almasını sağlamıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) düşük kronik kalp yetersizliği olgularında yapılan CONSENSUS ve SOLVD çalışmaları ile miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan olgularda yapılmış olan SAVE, AIRE ve TRACE çalışmaları, enalapril, kaptopril, ramipril ve trandolapril ile mortalitenin azaldığını açıkça ortaya koymuştur. Asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan olgularda yapılan SOLVD-prevention çalışması asemptomatik dönemde başlanan ACEİ tedavisinin de mortalite ve hospitalizasyonun azaltılmasında etkili olduğunu kanıtlamıştır. Lisinopril ile yapılan ATLAS çalışması ise tolere edilebilen en yüksek hedef doza çıkılmasıyla mortalite yararı değişmese de, mortalite veya hospitalizasyon son noktasında elde edilen yararın arttığını göstermiştir. Söz konusu çalışmalarla kanıtlanan mortalite yararı nedeniyle kontrendikasyonu olmadıkça düşük SVEF'li bütün kalp yetersizliği hastalarına ACEİ verilmesi sınıf I endikasyonda önerilmektedir.

1990 öncesinde kalp yetersizliği tedavisinde kontrendike gözüyle bakılan beta blokerlere ilişkin 1990'lı yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ortaya çıkan mortalite ve yeniden hastaneye yatış gereksiniminde azalma ile ilgili sonuçlarla beraber beta blokerlerin de kalp yetersizliği tedavisinde endikasyonu ortaya çıkmış ve günümüzde kalp yetersizliği tedavisinde kullanılma oranları %90'lara kadar çıkmıştır. Karvedilol ile yapılan COPERNICUS, CAPRICORN, bisoprolol ile yapılan CIBIS-II, metoprolol suksinat ile yapılan MERIT-HF çalışmaları yaklaşık %34 tüm nedenlere bağlı mortalite azalması sağlandığını ortaya koymuştur. İleri yaş olgularda yapılan SENIOR çalışması da nebivolol'un benzer yararlar sağladığını göstermiştir. Bu çalışmalara dayanarak, sözü geçen 4 beta blokerin semptomatik veya asemptomatik, düşük SVEF'li tüm kalp yetersizliği olgularında ACEİ tedavisine ilave olarak verilmesi sınıf I endikasyon dahilinde önerilmektedir.

Renin anjiyotensin aldosteron blokajıyla gözlenen mortalite yararı nedeniyle ARB'lerinde kalp yetersizliği tedavisindeki rolü araştırılmıştır. Randomize klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlar sadece kandesartanın ACEİ tedavisine ilave kardiyovasküler nedenli mortalite yararı sağladığını göstermektedir. ELITE-II ve OPTIMAAL çalışmaları losartanın mortalite ve morbidite üzerine etkisinin kaptopril'den daha etkili olmadığını ortaya koymuştur. Val-Heft çalışması, ACEİ alan hastalara eklenen valsartanın morbiditeyi düzelttiğini ancak mortaliteyi etkilemediğini göstermektedir. Miyokard infarktüsü sonrası kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda yapılan VALIANT çalışması ise valsartanın mortaliteye etkisinin kaptoprille benzer olduğunu ancak kaptoprile ilave bir yarar eklemeyi ortaya koymuştur. CHARM çalışması hem ACEİ alan hem de ACEİ almayan hastalarda kandesartanın kardiyovasküler mortalite ve hospitalizasyon yararını göstermiştir. Bu sonuçlarla, ACEİ kullanamayan olgularda ARB kullanım endikasyonu ile ilgili bir tartışma olmadığı söylenebilir. ACEİ ve beta bloker tedaviye rağmen semptomatik olan olgularda ise tedaviye ARB eklenmesi morbidite başta olmak üzere kardiyovasküler mortaliteyi azaltabilir. Miyokard infarktüsü sonrası kalp yetersizliğinde ACEİ ve ARB'lerin benzer mortalite ve morbidite yararı sağladıkları söylenebilir. Ancak bugün için kalp yetersizliğinde etkinlikleri kanıtlanmış ARB'lerin kandesartan ve valsartan olduğunu unutmamak gerekir.

Kronik kalp yetersizliğinde sağkalımı arttırdığı kanıtlanan bir başka ilaç grubu aldosteron antagonistleridir. NYHA III-IV, SVEF <%35 olan orta ileri kalp yetersizliğinde ACEİ tedavisine ilave verilen spironolakton'un mortaliteyi %30 azalttığı RALES çalışmasında gösterilmiştir. Aldosteron antagonistleriyle ilgili yapılan ikinci önemli çalışma olan EPHEsus çalışmasında ise

miyokard infarktüsü sonrası SVEF <%40 olan kalp yetersizliği olgularına, ACEİ, beta bloker, diüretik tedaviye ilave olarak verilen eplerenon'un mortaliteyi %15 azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. NYHA III-IV olgularda kanıtlanan mortalite yararı nedeniyle endikasyonu bulunan aldosteron antagonistlerinin, kalp yetersizliğindeki kullanım alanı, EMPHASIS-HF çalışmasında eplerenonun NYHA II olgularda da gözlenen mortalite yararı nedeniyle genişlemiştir.

Vazodilatör tedavinin özellikle siyah ırkta mortalite yararına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Başlangıçta V-HeFT I'de diüretik ve digoksine eklenen hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonunun mortalite üzerine gözlenen olumlu etkileri nedeniyle planlanan V-HeFT II çalışmasında enalapril ve hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonu karşılaştırılmış ve enalapril lehine mortalite yararı (%18 ve %25, p=0.016) ortaya çıkmıştır. Ancak her 2 çalışmada siyah ırkta gözlemlenen yarar nedeniyle A-HeFT çalışması planlanmış, NYHA III-IV, SVEF düşük siyahların dahil edildiği çalışmada ACEİ, beta bloker, spironolakton, diüretik tedaviye eklenen hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonunun plaseboya göre mortaliteyi belirgin azalttığı gözlemlendiğinden (%6.2 ve %10.2, p<0.02) çalışma erken sonlandırılmıştır. Bugün için bu yararın beyaz ırkta da olabileceğine ilişkin kanıt yoktur. Bugün için hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonu, ACEİ ve ARB'lere intoleransı bulunan kalp yetersizliği olgularında ve ACEİ, beta bloker ve aldosteron antagonisti kombinasyon tedavisine karşın semptomları devam eden olgularda önerilmektedir.

Kronik kalp yetersizliğinde yaşam uzatıcı cihaz tedavilerine ilişkin kanıtlar nelerdir?

ACEİ, ARB, beta bloker, aldosteron antagonistleri ve hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonu tedavileri ile sağlanan mortalite yararı kalp yetersizliğinde kullanılan cihaz tedavileri ile daha da artmıştır. Semptomları ilaç tedavisi ile kontrol edilemeyen, EF< %30, sinüs ritminde ve geniş QRS'i, özellikle de sol dal bloğu olan seçilmiş olgularda biventriküler pacemaker uygulaması ile sağlanan kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), kardiyoverter defibrilatör (ICD) ve biventriküler pacemaker özellikli kardiyoverter defibrilatör (CRT-D) uygulamasının ani kardiyak ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm ve hospitalizasyonu azalttığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, yaşam kalitesi ve semptomları düzelttiği kanıtlanmıştır. COMPANION çalışması, NYHA III-IV, SVEF <%35 ve QRS süresi >120msn olan kalp yetersizliği olgularında optimal medikal tedavi ile karşılaştırıldığında CRT tedavisi ile ölüm ve hospitalizasyonun %34, tüm nedenlere bağlı ölümün %24 ve CRT-D tedavisi ile ölüm ve hospitalizasyonun %40, tüm nedenlere bağlı ölümün %36 azaldığını göstermiştir. CARE-HF çalışması, NYHA III, SVEF <%35, QRS süresi uzamış sinüs ritmindeki olgularda, optimal medikal tedavi ile karşılaştırıldığında, CRT grubunda ölüm veya kardiyovasküler nedenli hospitalizasyonun %37 (p<0.001) ve total mortalitenin %36 azaldığını (p<0.002) ortaya koymuştur. MADIT-II çalışması, miyokard infarktüsünden 1 ay sonra SVEF <%30 olan NYHA I-III olgulara ICD uygulaması ile total mortalitenin %31 azaldığını (p<0.02) ve SCD-HeFT çalışması, NYHA II-III, SVEF <%35, yeni miyokard infarktüsü veya revaskülarizasyon öyküsü olmayan kalp yetersizliği olgularında plasebo ile karşılaştırıldığında ICD'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %23 azalttığını (p<0.01) göstermiştir. Tüm bu çalışmalar kalp yetersizliğinde seçilmiş olgularda CRT, CRT-D ve ICD'nin ilaç tedavisine ek mortalite azalması sağladığını göstermektedir.

Kronik kalp yetersizliğinde yaşam uzatıcı yeni tedavi seçenekleri var mıdır?

Medikal ve cihaz tedavisi ile elde edilen yararlar sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği olgularıyla sınırlıdır. Diyastolik kalp yetersizliği olgularında bugüne kadar yapılmış çalışmalar mortalite üzerine etkili bir yöntemi ortaya koyamamıştır. Benzer şekilde, akut kalp yetersizliğinde, hemen hemen revaskülarizasyon dışında mortaliteyi azalttığı kanıtlanan bir yaklaşım bulunmamaktadır. Tüm bu nedenlerle kalp yetersizliği tedavisinde etkinliği kanıtlanmış yeni ilaç ve uygulamalara gereksinim sürmektedir. SHIFT çalışması, kalp hızı modulatorü olan sinüs nod If kanal inhibitörü ivabradin'in EF<%35 ve sinüs ritminde olan ve ACEİ, beta bloker ve aldosteron bloker tedavisi almakta olan orta-ileri kalp yetersizliği (KY) olgularında kardiyovasküler (KV) mortalite ve kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyonu %18 oranında (p<0.0001) azalttığını, ayrıca, kalp yetersizliğinden ölüm (p<0.014), herhangi bir nedenle hospitalizasyon (p<0.003) ve KV ölüm/kalp yetersizliğinden hospitalizasyon/nonfatal MI oranını (p<0.0001) anlamlı azalttığını göstermiştir. ALOFT çalışması kalp yetersizliğinde ACEİ ve beta bloker tedavisine eklenen direkt renin inhibitörü aliskirenin anlamlı ilave nörohormonal yarar sağladığını ortaya koymuştur. ATMOSPHERE çalışması, ACEİ'ne ilaveten ya da alternatif olarak verilen aliskirenin kronik kalp yetersizliğinde prognoza etkisini araştırmaktadır. Son dönem kalp yetersizliği olgularında kalp transplantasyonunun sağkalımı anlamlı düzelttiği biliniyor. Ancak donör sıkıntısı ne yazık ki kalp transplantasyonunun istenen düzeylere ulaşmasına engel oluşturmaktadır. Gelişen modern teknoloji ile yenilenen uzun dönemli sol ventrikül destek cihazları ve hatta total artificial kalp sistemleri bu hastaların yaşam sürelerinin uzatılmasında şimdiden önemli kanıtlar sunmaya başlamıştır.

Prof Dr Yüksel Çavuşoğlu
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi