

Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu
TKD KYÇG Yönetim Kurulu Üyesi,
Önceki Başkan, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Sistolik kalp yetersizliği (KY) (düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY) tedavisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış ve güncel rutin tedavide yer alan ilaç tedavilerine karşın diyastolik KY'de (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY) halen mortalite etkinliği kanıtlanmış bir ilacın bulunmaması hayal kırıklığı yaratmaya devam etmektedir. Her ne kadar mortalite, KY tedavi hedefleri arasında çok önemli bir klinik sonlanım hedefi olsa da semptom ve bulguların düzeltilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve rehospitalizasyonun azaltılması da bu hastalar için oldukça önemlidir. Bu nedenle diyastolik KY'de bugüne kadar mortalite açısından negatif sonuçlanan çalışmaların mortalite dışındaki diğer klinik yararlar açısından da irdelenmesi ve bu olgularda ki tedavinin buna göre yönlendirilmesi gerekir.

Her şeyden önce diyastolik KY'yi sadece semptom, bulgu, kardiyak yapısal ve diyastolik anormalliklerle seyreden bir klinik sendrom olarak değerdendirmenin ötesinde, sıklıkla otonomik disfonksiyon, kronotropik inkompetans, atriyal disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon, dinamik mitral yetersizliği, uygunsuz egzersiz kan basıncı yanıtının bulunduğunu ve oldukça fazla komorbid durumların (AF, KOAH, anemi, hipertansiyon, diyabet, böbrek disfonksiyonu vb.) bir arada olduğu kompleks klinik bir tablo olarak düşünmek uygun olur. İleri yaş, diyabetik, hipertansif, AF bulunan olgu tipik hasta profilini oluşturur. Genellikle egzersiz dispnesi yakınmaları vardır. Egzersiz sırasında sol ventrikül volümlerini arttıramadıkları için sol atriyum ve wedge basınçları hızla yükselir. Egzersiz sırasında kalp debisini arttırmakta zorlanır. Kronotropik inkompetansa bağlı kalp hızı da yeterince artmadığında hemodinamik anormallik ve dispne daha da belirgin hale gelir.

Yeterince veri olmadığından ESC KY kılavuzu diyastolik KY tedavisine diüretik ve komorbid durumların kontrolü dışında fazlaca bir öneri getirmemektedir. ACC/AHA kılavuzu ise bu olguların tedavilerine biraz daha ayrıntılı değinmekte, diüretik ve hipertansiyon kontrolünü sınıf I endikasyonda, iskemik olgularda revaskülarizasyonu, AF'nin uygun tedavisini ve hipertansif olgularda beta bloker, ACEİ ve ARB'leri sınıf IIa endikasyonda önermektedir.

Beta blokerlerin; sempatik aktivite, kalp hızı, kan basıncı, miyokard oksijen tüketimini azaltarak ve sol ventrikül doluş ve koroner perfüzyon süresini artırarak bu olgularda fayda sağladığı düşünülür. SWEDIC çalışmasında, karvedilolün özellikle kalp hızı >70/dk olgularda diyastolik parametrelerde düzelme sağladığı gösterilmiştir. SENIORS çalışmasında; EF>%35 olan KY olgularında, nebivolol ile tüm nedenli mortalite ve hastane yatışlarında yarar sağlandığı bildirilmiştir. ADHERE çalışmasının sonuçları, hiç beta bloker kullanmayan diyastolik KY olgularında mortalitenin 1.5 kat yüksek olduğuna işaret etmektedir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin; kalp hızı ve kan basıncını düşürerek, lusitropik, antiiskemik ve hipertrofiyi geriletici etkileriyle bu olgularda yararlı oldukları düşünölmektedir. Küçük çaplıda olsa bazı çalışmalarda verapamil ile diyastolik parametrelerde, egzersiz kapasitesi ve KY kliniğinde düzelme sağlandığı gösterilmiştir.

ACEI ve ARB'ler; antihipertansif, antifibrotik, periferel vazodilatör, hipertrofiyi geriletici etkileri ve doğrudan relaksasyon ve stiffness'da düzelme yapıcı özellikleriyle diyastolik KY'de fayda sağlarlar. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü PEP-CHF çalışmasında; perindopril ile semptom, 1 yıllık KY nedeniyle hastaneye yatış ve 6 dk yürüme mesafesinde anlamlı düzelme sağlandığı, 1 yıllık ölüm ve KY nedeniyle hospitalizasyonda sınırdan anlamlı düzelme olduğu bildirilmiş ancak 3 yılın sonunda muhtemelen tedaviyi bırakma ve önemli oranda cross-over nedeniyle bu düzelmelerin anlamlılığını kaybettiği rapor edilmiştir. ARB'lerle ilgili yapılan ilk büyük randomize, plasebo-kontrollü CHARM-preserved çalışmasına; EF>%40 olan 3025 diyastolik KY olgusu alınarak kandesartan ve plaseboya randomize edilmiş ve ortalama 37 ay takip edilmiştir. Her ne kadar primer sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm ve KY bağlı hospitalizasyon'da anlamlılığa ulaşılamasa da (p=0.051), tek başına KY nedeniyle hospitalizasyon ve tek başına hospitalize edilen olgu oranında anlamlı azalma sağlanmışır. İrbesartanın test edildiği ve >4000 diyastolik KY olgusunun alındığı I-PRESERVE çalışmasında ise ölüm ve KY hospitalizasyon sonlanımında irbesartan ile plasebo arasında bir fark bulunamamıştır. Ancak bu çalışmaya dahil edilen olguların %30-40'da kalpte yapısal ve diyastolik anormalliliğin bulunmaması, olguların %40'nın ACEI kullanıyor olması, %34 olguda ilacın kesilmesi gibi önemli eleştiriler aldığını da göz önünde bulundurmak gerekir. Klinik çalışmaların dışına çıkılıp gerçek yaşam verileriyle yapılan analizlere bakıldığında, 2012 yılında yayınlanan ve >16 000 diyastolik KY olgusunun dahil edildiği Swedish Heart Failure Registry verilerinin hedef dozun >%50 ACEI veya ARB kullanan olgularda mortalite yararının sağlandığına ortaya koyduğu göröülebilir.

Aldosteron antagonistleri (AA), özellikle antifibrotik etkileri başta olmak üzere hipertrofiyi önleyici ve geriletici etkileri nedeniyle diyastolik KY'de beklentilerin fazla olduğu bir ilaç grubunu oluşturmaktadır. Deneysel hayvan modelleri ve KY olgularında yapılan pek çok küçük çalışmada AA'ların diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Ancak yeni yayınlanan TOPCAT çalışmasının sonuçları; primer sonlanım noktası (kardiyovasküler ölüm, KY hospitalizasyon ve resusite kardiyak arrest) açısından spironolaktonun plasebodan farklı olmadığını, tek başına KY hospitalizasyonu ise anlamlı düzelttiğini göstermiştir. Ancak primer sonlanımın, Amerika kıtasında çalışmaya dahil edilen olgularda spironolakton lehine anlamlı çıktığı, Rusya ve Gürcistan'da çalışmaya dahil edilen olgularda anlamsız çıktığı gözlenmiştir. NYHA II-III, EF >%50, >50 yaş, peak VO₂ <25 ml/kg/dk olan 422 diyastolik KY olgusunun alındığı ALDO-DHF çalışmasında ise, spironolaktonun E/e', NT-proBNP, sol ventrikül kitle indeksini anlamlı düzelttiği ancak peak VO₂'yi anlamlı etkilemediği rapor edilmiştir.

Beta bloker, ACEI, ARB, AA, kalsiyum blokerleriyle yapılan çalışmalarda çarpıcı sonuçlara ulaşılamamış olması nedeniyle diyastolik KY'de yeni arayışlar devam etmektedir. Ex-DHF Pilot çalışmasında, 3 aylık düzenli egzersiz programı ile peak VO₂, E/e', sol atriyal volüm indeksi'nde gözlenen anlamlı olumlu etkiler dikkate alınarak, 320 olguluk Ex-DHF Trial çalışması başlatılmıştır. PARAMOUNT çalışmasında yeni bir molekül olan ARNİ (anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü) LCZ696 diyastolik KY olgularında valsartana karşı test edilmiş ve 12 hafta sonunda NT-proBNP düzeylerinde valsartana göre anlamlı düşüş sağladığı gösterilmişti. Bu olumlu sonuçlar dikkate alınarak LCZ696, 4300 olgunun alınacağı PARAGON çalışmasında, bu kez kardiyovasküler ölüm ve KY hospitalizasyon sonlanım noktasında valsartana karşı test edilmektedir. Diyastolik KY olgularının pulmoner basınçlarının yüksek bulunması nedeniyle bu olgularda sildenafil'in yarar sağlayacağı düşüncesiyle planlanan RELAX çalışmasında, sildenafil ile plasebo karşılaştırılmış ancak primer sonlanım (peak VO₂) ve sekonder sonlanımlar (6 dk yürüme, ölüm, kardiyovasküler/renal hospitalizasyon, yaşam kalitesi) açısından fark bulunamamıştır. Vericiguat ile ilgili diyastolik ve sistolik KY olgu gruplarında planlanan SOCRATES çalışması devam etmektedir. Ivabradin ile ilgili planlanan EDIFY çalışmasında, 8 aylık 10 mg ivabradin uygulamasının diyastolik KY olgularında E/e', NT-proBNP, 6 dk yürüme ve diğer ekokardiyografik diyastolik parametreler üzerine etkisi test edilecektir.

Sonuç olarak, mortalite yararına ilişkin güçlü kanıtlar olmasa da ACEI, ARB, beta bloker ve AA'ların en azından semptomlarda düzelme, egzersiz kapasitesinde artma, KY hospitalizasyonda azalma ile ilgili verileri nedeniyle diyastolik KY olgularında düşünülmesi gerektiği söylenebilir. Nitekim ADHERE, Euro Heart Survey, Swedish registry'nin verileri, hiç almayan olgularla karşılaştırıldığında söz konusu medikasyonları yeterli dozda kullananlarda mortalitenin azaltılabileceğine işaret etmektedir. Diyastolik KY olgu grubunda komorbid durumların fazla olduğu ve sistolik KY'den farklı olarak ölümlerin daha çok kardiyovasküler dışı nedenlerden kaynaklandığı düşünüldüğünde herhangi bir medikasyonun mortalite yararının gösterilmesi için oldukça seçilmiş olgu gruplarında çalışılması gerektiğini düşünmek yanlış olmayacaktır.