Hipertansif hastalarda kalp yetersizliği engellemek için Beta Bloker kullanalım mı?. J Am Coll Cardiol. 2008 Sep 23;52(13):1062-72.

Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis

Prof. Dr. Nurgül Keser

Bu çalışma hipertansif şahıslarda kalp yetersizliği primer prevansiyonunda beta-blokerlerin (BB) etkinliğini araştırmak üzere planlanmıştır. Hipertansif kalp yetersizliğinde primer prevansiyon temel olarak kan basıncındaki düşmeye bağlıdır. Diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında kalp yetersizliği prevansiyonunda da benzer faydalar sağlamaktadır. Ancak yaşlılardaki artmış inme riski sebebiyle, bu grupta beta-blokerler kalp yetersizliği prevansiyonunda birinci basamak ajan olarak düşünülmemelidir.

Kronik kalp yetersizliği insidans ve prevalansı artan, her yıl 550bin yeni vakanın tanısının konduğu ve her iki cinside eşit etkileyen tek major kardiovasküler hastalıktır. ABD'de prevelansı artmakta ve >65 yaşında 1000 kişide 50 kalp yetersizliği saptanmaktadır. Kalp yetersizliği insidans ve prevelansındaki artış hipertansiyon insidans ve prevelansındaki artışa paralel gitmektedir. Framıgham çalışmasına göre kalp yetersizliği oluşumunda hipertansiyon en büyük etkiye sahip olup erkeklerde %39, kadınlarda %59 kalp yetersizliğinden sorumludur. Kalp yetersizliği riskinde 2 kat artışa yol açmakta ve bütün risk faktörleri arasında kalp yetersizliği gelişiminde en önemli risk faktörü olarak görülmektedir. Risk artışı kan basıncı artışına paralel seyretmektedir.

Kalp yetersizlikli hastaların %90'ından fazlasında hipertansiyon bulunmaktadır. ACC/AHA kılavuz komitesi bu risk faktörünü fark etmiş ve hipertansif hastalar(kalp yetersizliği için risk faktörlü olanlar) evre A kalp yetersizliği olarak sınıflanmış ve aşikar kalp yetersizliğinin primer prevansiyonu bu grupta önemli bulunmuştur. Hipertansiyon önemli bir risk faktörü olup tedavisi ile kalp yetersizliği gelişimi %49-%81 oranında azalabilmektedir. ACC/AHA kılavuzlarına göre kalp yetersizliği gelişimi açısından yüksek riskli hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları mevcut kılavuzlara göre düzenlenmeli ve JNC 7 kılavuzuna göre BB'ler bir opsiyon olarak değerlendirilmelidir. Geçirilmiş MI'e bağlı Evre B kalp yetersizliği olan hastalarda (asemptomatik sol venrikül disfonksiyonu) BB'ler anlamlı bir opsiyon olarak kabul edilirken sol ventrikül hipertrofisine bağlı evre B kalp yetersizliğinde veya hipertansif evre A kalp yetersizliğindeki rolleri tam belirlenememiştir.

Messerli ve arkadaşları yaklaşık 1 dekad önce BBlerin kan basıncını düşürdüğünü ancak hipertansif hastalarda koroner arter hastalığı, kardiovasküler ve bütün sebeplere bağlı ölümler üzerinde (sırasıyla OR: 1.01, 0.98 ve 1.05) etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Diğer metanalizler ve derlemeler benzer sonuçlara dikkat çekmiş ve ulusal ve uluslararası kılavuzlar ışığında BB'lerin hipertansiyonda birinci basamak tedavide kullanımının kısıtlanmasını vurgulamışlardır. Buna rağmen ABD'de en çok satan 4. ilaç grubunu oluşturmaktadırlar. Son çalışmalardan birinde doktorlara ''hipertansif hastalarda aşağıdaki ilaç gruplarından hangisi inme riskini azaltmaktadır?'' diye sorulmuş ve BB'lerin en etkin bulunan ilaç grubu olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde ''hipertansif hastalarda aşağıdaki ilaç gruplarından hangisi mortaliteyi azaltmaktadır?'' diye sorulmuş ve BB'ler en yüksek oranda işaretlenmiştir. Bu algılama ya da yanlış algılamalar talihsizlik olarak değerlendirilebilir; çünkü doktorlar BB'lerin kalp yetersizliği ve miyokard enfarktüsündeki kardioprotektif etkilerinin komplikasyonsuz hipertansiyon için de geçerli olduğunu düşünmektedirler.

Hipertansif hastalarda kalp yetersizliği primer prevansiyonunda BB'lerin faydalı etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Mevcut analiz ise hipertansif hastalarda aşikar kalp yetersizliğine ilerlemenin durdurulmasında BB'lerin rolünü araştırmaktadır.

Bulgular: On iki randomize kontrollü çalışmayı belirledik. Toplam 112.177 hipertansif hasta değerlendirilmiş, bunların 55.060(%49)'ı BB koluna, 4452'i(%4) placebo koluna ve 52.665(%47)'i diğer antihipertansif ajanlara randomize edilmiştir. Çalışmadaki hastaların ortalama yaşı 52-76 arasında olup, ortalama %56'sı erkek hastaydı ve hastalar 2.1-9 yıl arası takip edilmişlerdi. Bu çalışmalarda yeni başlangıçlı kalp yetersizliği tarifi heterojen bulunmuştur.

Kan Basıncı Düşürücü Etkiler: Başlangıç sistolik kan basıncı ortalaması 172±18mmHg (149-197mmHg) ve diastolik basınç 96±6 mmHg (86-108mmHg) olarak kaydedilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında BB'lerin hem sistolik (ortalama düşüş 12.6±7.8mmHg) hemde diastolik basıncı(6.1±4.4mmHg) düşürmede daha efektif olduğu bulunmuştur. Diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında ise kan basıncı düşürücü etkileri benzer bulunmuştur (diüretikle karşılaştırma: 0.0/-1.0mmHg; ACEI/ARB ile karşılaştırma:-0.3/-0.6mmHg; KKB ile karşılaştırma:-0.1/+0.7 mmHg; negatif değerler BB'lerin karşılaştırmalı ajandan daha etkin olduğunu göstermektedir).

Primer sonlanım: Çalışmadaki 112.117 hastadan 2437'sinde (%2.2) ortalama 4.4±1.2 yıllık (2.1-9 yıl arası) takip sonunda kalp yetersizliği gelişmiş; bunun 1202'i (%2.2) BB grubunda ve 1235'i (%2.2) karşılaştırmalı grupta gelişmiştir.

BB'e karşı plasebo: BB ile plasebonun karşılaştırıldığı 3 çalışmada BB grubunda plaseboya kıyasla kalp yetersizliği riskinde %23 azalma saptanmıştır (p=0.055) (Şekil-1). Bu analizde heterojenite bulunmamıştır.

BB'e karşı diğer antihipertansif ajanlar: BB ile diğer antihipertansiflerin karşılaştırıldığı çalışmalarda gruplar arasında kalp yetersizliği insidansı benzer bulunup (BB'e karşı diğerleri,%2.1'e %2.1;p=0.91), BB 'lerin daha fazla bir üstünlüğü olmadığı

saptanmıştır (Şekil-2). BB ile diüretiklerin karşılaştırıldığı tek çalışma olan (HAPPHY) çalışmasında diüretikli grupta kalp yetersizliği insidansında daha fazla ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan (insidans %0.7'e %1.0; p=0.18)azalma saptanmıştır. BB'lerin ACE-I/ARB ile karşılaştırıldığı 4 çalışmada kalp yetersizliği gelişimi açısından BB'lerin ACE-I/ARB'lere karşı daha üstün olmadığı (insidans %3.3'e %3.1; p=0.36) kaydedilmiştir. Benzer şekilde BB'lerin KKB'i ile karşılaştırıldığı 5 çalışmada kalp yetersizliği gelişimi açısından BB'lerin KKB'lerine üstünlüğü saptanmamıştır (insidans %1.8'e %1.9; p=0.27). Bu analizlerde heterojenite kaydedilmemiştir.

BB Tipi: BB'lerin diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığı 9 çalışmada, %66 hastayı içeren 5 çalışmada atenolol kullanılmış; buna karşılık %44 hastayı içeren diğer 4 çalışmada karışık BB'ler (atenolol,metoprolol,pindolol) kullanılmıştır. Atenolol kullanılan çalışmaların havuz analizinde kalp yetersizliği gelişimini engelleme açısından atenololün diğer antihipertansiflere üstünlüğü saptanmamıştır (insidans %1.8'e karşı %1.7;p=0.72).

Genç-yaşlı karşılaştırması: BB'lerin diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığı 9 çalışmanın %83 hastayı içeren 6'sında yaşlı kohortu (ortalama yaş≥60); %17 hastayı içeren 3'ünde genç kohortu (ortalama yaş<60) saptanmıştır. Hem yaşlı (insidans %2.3'e %2.3;p=0.96) hem de genç kohortta (insidans %1.2'e %1.2;p=0.88) primer sonlanım açısından BB'lerin diğer antihipertansiflere üstünlüğü bulunmamıştır.

Sekonder sonlanma: Diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığında BB'lerin yaşlılarda sekonder sonlanma noktaları açısından ek üstünlüğü kaydedilmemiştir. Aslında diğer ajanlarla karşılaştırıldığında %19 artmış inme riski kaydedilmiştir. Buna karşılık genç kohortu (<60 yaş) içeren 3 çalışmada sekonder sonlanmalarda artmış bir risk kaydedilmezken BB'lerle inme riskinde %22 azalma saptanmıştır.

Tartışma: Randomize kontrollü çalışmaların bu sistematik derlemesi, BB'lerin hipertansif hastalarda kalp yetersizliği gelişimi üzerine etkilerini incelemekteydi. Analiz sonuçları bize plasebo ile karşılaştırıldığında BB'lerin (kan basıncını düşürmede daha etkili oldukları zaman) kalp yetersizliği gelişme riskini azalttığını ancak diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığında böyle bir etkisinin olmadığını gösterdi (Kan basıncı düşüşü benzer olduğundan).Benzer şekilde sekonder sonlanma açısından da BB ile risk azaltımı kıyaslanabilir idi; buna tek istisna ise BB'lerin yaşlılarda inme riskini arttırmasıydı.

BBler, kan basıncı düşüşü ve kalp yetersizliği riski: Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda BB tedavisinin sol ventrikül sistolik fonksiyonunu iyileştirdiği, mortaliteyi azalttığı, egzersiz toleransını, semptomları ve hastanın genel durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir(28,33-36). Ancak bu faydalı etkilerin kanıtlı kalp yetersizliği olan hastalarda izlendiğinin altı çizilmelidir. Maalesef hekimler BB'lerin bu faydalı etkilerinin yüksek riskli hastalarda kalp yetersizliği primer prevansiyonunda da geçerli olduğunu düşünmektedirler. Bugüne kadar hiçbir çalışma hipertansif hastalarda BB'lerin monoteropetik kullanımının kardiovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığını gösterememiştir(8).

105951 hastayı içeren son bir metaanalizde BB'lerin inme riskini %16 arttırdğı ve tiazidleri de içeren diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığında MI gelişimi açısından daha faydalı olmadığı saptanmıştır(9). Bu da bizim daha önceki bilgilerimizle de uyumluluk göstermektedir(8). Ancak Lindholm ve ark.(9) bu metanalizde son nokta olarak kalp yetersizliği gelişimine bakmadığından bazı yazarlar; belkide inme üzerine olan bu olumsuz etkilerin kalp yetersizliği üzerine olan olumlu etkiler ile(37) dengelenebilinir bulunacağını, bu sebeple çalışmanın eksik kaldığını ve çalışmanın devam etmesi gerektiğini savunmuştur.

Kan Basıncı düşüşü ve kalp yetersizliği riski: ACC/AHA kılavuzları kalp yetersizliği gelişimini engellemede kan basıncı kontrolünün önemini vurgulamaktadır. Bu metanalizin sonuçlarıda kalp yetersizliği gelişimini azaltmada kan basıncı düşüşünün önemine dikkat çekmektedir. BB'ler ile kalp yetersizliğinde artışın en güçlü prediktörü karşılaştırmalı ajana göre yarattığı kan basıncı düşüşüdür; BB'ler eğer karşılaştırmalı ajanla benzer kan basıncı düşüşü yaratıyorsa kalp yetersizliği gelişme riski de benzer olacaktır. BB'ler plasebo ile karşılaştırıldığında kan basıncını daha iyi düşürdüğü için daha etkili bulunmuştur. Ancak diğer ajanlarla karşılaştırıldığında hem yaşlı hem de genç grupta kan basıncı düşüşü benzer olduğundan risk azaltımı da benzer bulunmuştur. Peki bu kalp yetersizliği gelişimi için kan basıncını düşürün de nasıl düşürürseniz düşürün anlamına mı gelmektedir? Placebo kontrollü çalışmalara bakıldığında salt kan basıncını düşüşünden daha fazlası bulunduğu görülmektedir.

Üç placebo kontrollü çalışmada [(Coope et al, IPPPSH (International Prospective primary prevention Study in Hypertension), STOP], BB'lerin ortalama kan basıncında 12.6/6.1 mmHg düşüş ve beraberinde kalp yetersizliği riskinde %23 azalma yarattığı saptanmıştır. Ancak karışık BB/diüretik çalışması (STOP) bu analizden çıkarıldığında BB'lerin plasebo ile kıyaslandığında ortalama kan basıncında 10.9/6.1mmHg düşüş yarattığı fakat kalp yetersizliği riskinde belirgin bir azalmaya yol açmadığı görülmüştür(RR:0.88;%95 CI:0.57-1.34;p=0.544). Buda BB'lerin placebo kontrollü çalışmadaki faydalı etkisinin karışık BB/diüretik çalışmasının (STOP) dilüe edici etkisinden kaynaklandığını akla getirmektedir.

Kan Basıncı düşüşü ve inme riski: Benzer kan basıncı düşüşlerinde BB'ler diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında inme riskini artırmakta; bu da bize inmeyi engellemede sadece kan basıncı düşüşünün değil, ajanın da önemli olduğunu düşündürtmektedir. BB'ler periferik brakial basınçla karşılaştırıldığında santral aort kan basıncı üzerine olan etkileri açısından da farklılık göstermektedir. ACE-I,diüretik ve KKB'leri ile karşılaştırıldığında BB'ler santral sistolik kan basıncını düşürmemektedir.

Amlodipin tedavisi ile karşılaştırıldığında atenolol tedavisi benzer periferik kan basınçlarında 4.3 mmHg üzerinde santral aort sistolik kan basıncına ve 3mmHg daha yüksek santral aort nabız basıncına yol açmakta ve buda CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint) çalışmasında gösterildiği gibi KKB ile %14 daha düşük koroner olaya ve %23 daha düşük inmeye yol açmaktadır. Bizim analizlerimizde artmış inme riski sadece yaşlı kohortta saptanmaktaydı. Buna karşılık genç kohortta BB'ler %22 daha azalmış inme riskine yol açmaktaydı. Ancak genç kohorttaki bu sonuç CAPPP çalışmasından çok

etkilenmekteydi (%76 ağırlık); dolayısıyla karışık BB/diüretik çalışması olan bu çalışmanın sonuç üzerine olan dilüsyonel etisi göz ardı edilemez. Dahası Khan ve McAlister(40)gençlerde inmenin engellenmesinde BB'lerin faydası olmadığını gösterdiler(RR:0.99;%95 CI:0-67-1.44). Onların analizi ELSA(European Lacidipine Study on Atherosclerosis) çalışmasını ve MRC(Medical Research Council) çalışmasını içermekteydi; oysa biz bu 2 çalışmayı da kalp yetersizliğine ait veri içermedikleri için değerlendirmeye almadık. Bu 2 çalışma dahil edilip CAPP çalışması(karışık Bb/diüretik) çıkarıldığında genç kohortta BB'ler random etki modeline göre belirgin olmayan %23 artmış inme riskine yol açmaktaydı(RR:1.23;%95CI:0.72-2.12;p=0.450; heterojenıte p=0.02) . Bu yüzden bizim analizimizdeki geç kohortta BB'lerin inme engelleyici etkisi dikkatli değerlendirilmelidir.

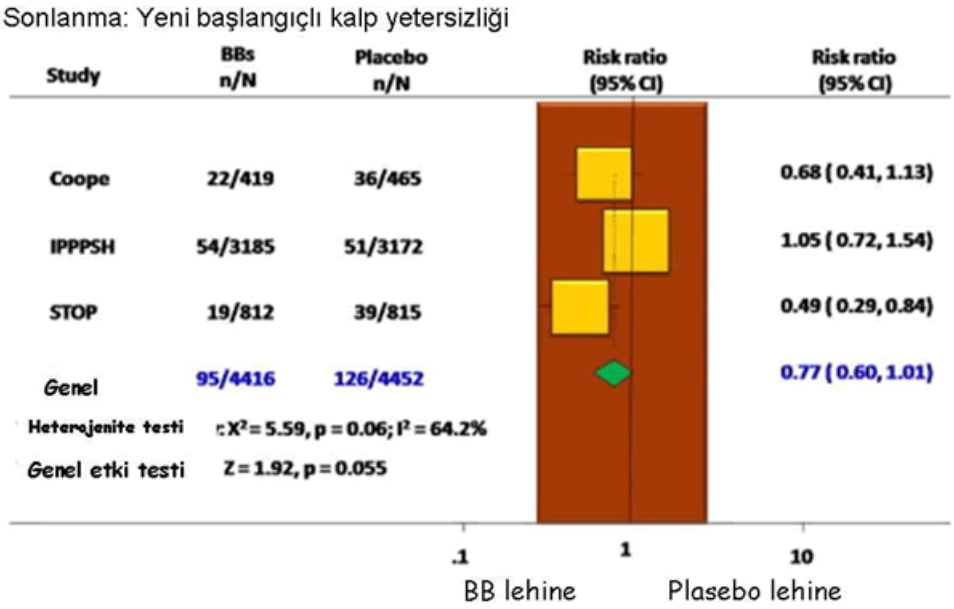
Önceki Çalışmalar: Bu konuda yapılan diğer bir metanalizde 10 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizini yapan Eliot hipertansif hastalarda kalp yetersizliğini engellemede KKB'lerini BB ve diüretiklere göre daha zayıf bulmuştur (RR:1.32;%95CI:1.22-1.44;p<0.0001). Ancak bu çalışma ağırlıklı olarak ALLHATT (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) çalışmasından etkilenmekte olup analiz KKB'i ya diüretik ya da BB ile karşılaştırmaktaydı. Biz daha önceki çalışmalarımızda ve bu analizde karışık BB/diüretik çalışması sonuçlarını sadece BB'lere yansıtmanın ideal olmadığını çünkü bu 2 grubun sınıf etkisinin farklı oluğunu vurgulamaktayız. BB'ler inme riskinde artışa yol açarken diüretiklerle böyle bir etki saptanmamaktadır.

İlk bakışta bizim sonuçlarımız BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration çalışmasına zıtmış gibi durabilir. O çalışmada kalp yetersizliğini önlemede diüretik/BB'ler KKB'lerine üstün bulunmuş (RR:1.33) ve karşılaştırıldığı ACE-I' ne göre de daha etkili olma eğilimi saptanmıştır (RR:1.07). Ancak BPLTTC çalışmasında KKB karşılaştırmalı 7 çalışmanın 6'sında ve ACE-I karşılaştırmalı 3 çalışmanın 2'sinde karşılaştırmalar diüretiğe dayalı tedavi ile yapılmaktaydı, dolayısıyla bu çalışmanın sonuçlarını BB'lere yansıtmak doğru olmaz.

Sonuç: Bizim sonuçlarımız kalp yetersizliğini engellemede kan basıncı düşüşünün önemini göstermekte ve ACC/AHA kılavuzlarını desteklemektedir. Placebo ile karşılaştırıldığında BB' ler kan basıncında iyi bir düşüşe ve paralel olarak kalp yetersizliği gelişiminde azalmaya yol açmaktadır. Buna karşılık placebo kontrollü çalışmalarda karışık BB/diüretik çalışması olan STOP hariç, BB'ler ile kalp yetersizliği gelişimi açısından fayda gösterilememiştir; bu da sadece kan basıncı düşüşünün yeterli olmayabileceğini, kullanılan ajanın da önemli olduğu göstermektedir.

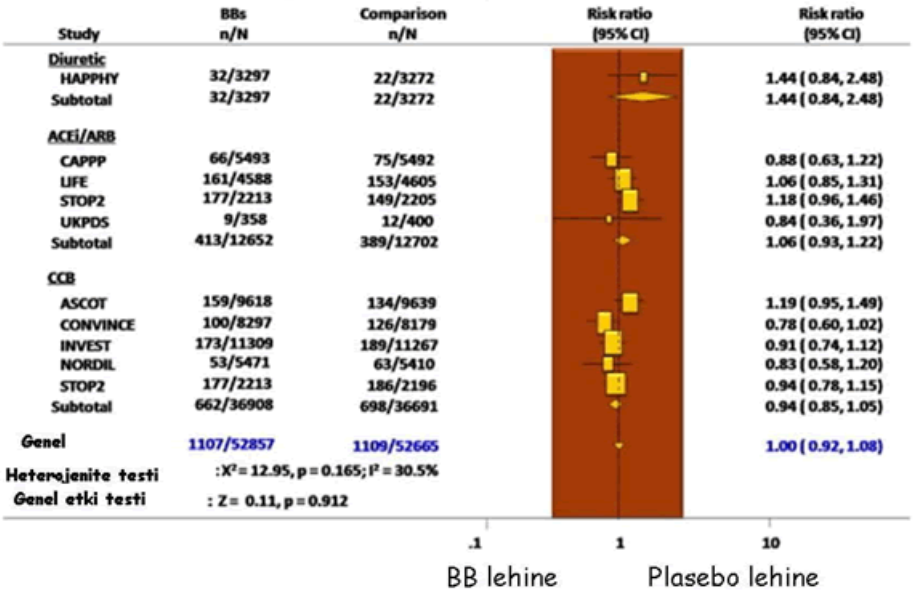
Kalp yetersizliği gelişimini engelleme açısından BB'ler diğer ajanlarla karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur ve ek bir üstünlük saptanmamıştır.

Buna karşılık yaşlılarda artmış inme riski göz önüne alındığında ve bu konuda BB ile ek bir fayda sağlandığı gösterilemediğinden, geçirilmiş I gibi ek durumlar söz konusu olmadığı sürece kalp yetersizliği primer prevansiyonunda BB'ler kullanılmamalıdır.



Şekil-1. Plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetersizliği risk oranı

Sonlanma: yeni başlangıçlı kalp yetersizliği



Şekil-2. Diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığında Kalp yetersizliği Risk oranı