

Kronik sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinde digoxin kullanımı kalp yetersizliğine bağlı mortalite ve hastaneye yatışı eşit oranda azaltır. The American Journal of Cardiology.

Digoxin and Reduction of Heart Failure Hospitalization in Chronic Systolic and Diastolic Heart Failure

Doç Dr. Ayşen Helvacı

Dijital Araştırma Grubunun (DIG) araştırmasında digoxin kullanan hastalarda kalp yetersizliğinden (KY) hastaneye yatış ve KY'e bağlı ölüm oranı azalmasının, diyastolik KY'de önemli oranda olmamasına karşın sistolik KY'de önemli olduğu gözlenmişti. Biz; sistolik KY'likliler ile diyastolik KY'liklilerin iki sonlanma noktası arasındaki bu açık farklılığın temel özellikler ve örneklem genişliğindeki değişkenlerle ilişkisinin değerlendirmek için, temel eşlik eden değişken faktörlerin hepsini ölçerek dengelediğimiz sistolik ve diyastolik kalp yetersizlikli hastalar arasında 916 çiftten oluşmuş hasta grubunu eğilim skorunu kullanarak eşleştirerek karşılaştırdık. Digoxin alan sistolik ve diyastolik KY'likli hastalarda KY'den hastaneye yatış azaldı. Digoxinin etkisinin zarar oranlarını (Hazard Ratio HRs) ve %95 güvenilirlik aralıklarını (CIs) sistolik ve diyastolik KY'de ayrı ayrı 2 yıl süreyle önceden belirlenen protokole uygun olarak ve ortalama 3.2 yıllık takip sonunda tayin ettik. Digoxin ve plasebo alan hastalarda KY'den hastaneye yatış ve mortalite sırasıyla sistolik KY'de %28 ve 32 (HR digoxin vs plasebo 0.85, %95 CI 0.67 - 1.08, p 0.188) ve diyastolik KY'de %20 ve %25 idi (HR 0.79, %95 CI 0.60 - 1.03, p 0.085). 2 yılın sonunda, ortak sonlanım noktası için HRs sistolik KY (0.72, 95 % CI 0.55 - 0.95, p 0.022) ve diyastolik KY'de (0.69, 95% CI, 0.50 - 0.95, p 0.025) benzerdi. Digoxin 2 yılda KY'den hastaneye yatışı sistolik (HR 0.73, 95 %CI 0.54-0.97, p 0.033) ve diyastolik KY'de (HR 0.64, 95%CI 0.45-0.90, p 0.010) azalttı. Sonuç olarak; Digoxin, sistolik KY'likli hastalarda olduğu gibi, kalp yetersizlikli hastaların yarısını oluşturan, henüz pek az tedavi seçeneğine sahip olduğumuz diyastolik KY'likli hastalarda da eşit derecede etkiliydi.

Kalp yetersizliği, her yıl 1 milyon üzerinde hastaneye yatış sayısı ile Amerika'da 65 yaş ve üzeri hastaların hastaneye yatışının bir numaralı sebebidir. Kalp yetersizlikli 5 milyon hastanın yaklaşık yarısı diyastolik kalp yetersizliklidir ve bu hastalar kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan sistolik kalp yetersizlikli Kalp yetersizliğinden hastaneye yatış yüksek mortalite ile birlikte ve hastaneden çıkış sonrası mortalite riski sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinde benzerdir. Diyastolik kalp yetersizliğinden hastaneye yatışı azaltmak için henüz az sayıda girişim denenmiştir. DIG çalışmasında, digoxin hasta sayısı 6800 olan çalışmanın kolunda LVEF'nu %45 ve altında olan sistolik kalp yetersizlikli hastalarda kalp yetersizliğinden hastaneye yatışı önemli ölçüde azaltmıştır.

Diyastolik kalp yetersizliğinden hastaneye yatışı azaltmak için henüz az sayıda girişim denenmiştir. DIG çalışmasında, digoxinin hasta sayısı 6800 olan çalışmanın ana kolundaki (LVEF %45 ve altında olan) sistolik kalp yetersizliğinde hastaneye yatışı önemli ölçüde azalttığı fakat çalışmanın 988 vaka sayılı yan kolundaki (LVEF > %45 olan) diyastolik kalp yetersizliğinde ise hastaneye yatış oranında azalma yapmadığı belirtilmiştir. Digoxinin etkisindeki bu fark digoxin çalışma grubunun yan kolundaki hasta sayısının azlığına, sistolik ve diyastolik kalp yetersizlikli hastalar arasındaki olası temel farklara bağlanabilir. Bununla beraber buna sistematik olarak bakılmamıştır ve bu durum diyastolik kalp yetersizlikli hastaların daha önceden digoxin kullanımı altında olabilmelerine bağlı olabilir.

Biz digoxinin etkisine sistolik ve diyastolik kalp yetersizlikli hastalarda eğilim eşleştirmesi yaparak eşit örneklerde baktık.

Methodlar

Biz Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsünden (NHLBI) elde ettiğimiz DIG 'nun rasyonel plan ve sonuçları daha önce yayınlanmış olan verilerini kullandık. Özet olarak DIG çalışmasında 7788 sinüs ritimli kronik kalp yetersizlikli hasta digoxin ve plasebo alanlar olarak randomize edildi. Bu hastalar 1991 ve 1992 yıllarında Amerika'dan 186, Kanada'dan 116 olmak üzere toplam 302 merkezden kaydedildi. Sol ventrikül EF %45 ve altı olan 6800 hasta araştırmanın ana koluna, EF > %45 olan 988 hasta araştırmanın yan kolunda kaydedildi. Hastalar digoxin veya ona karşılık plasebo dozu olarak dört farklı günlük doz (0.125, 0.25, 0.375 ve 0.5 mg.) alıyordu. Ekseri hasta diüretik (%80) ve ACE (%90) alıyordu. Bizim ana sonuçlarımız kalp yetersizliğinden hastaneye yatış veya mortalite son noktalarının kombinasyonuydu çünkü DIG çalışması yan kolunun birincil sonucu buydu ve bu sonuç digoxin uygulanmasına US yiyecek ve ilaç birliğinden (FDA) onay verilmesinde baz olarak kullanılmıştı. Çünkü bu ortak sonlanma noktası öncelikle kalp yetersizliğinden hastaneye yatış süresinin azalması ile elde edilmişti. Biz de aynı sonuca çalışma sonunda ayrıca ulaştık. Biz 2 yıllık takip sonunda bu çalışmada digoxinin etkisini analize ettik. Bu 2 yıllık analiz FDA'nın kabul ettiği önceden belirlenmiş DIG protokolüne göre yapıldı. Neticeler hastalara kör olan DIG araştırmacıları tarafından sınıflandırıldı ve %98.9 tamamlandı. Bu 2 grup arasındaki temel özelliklerdeki farklardan dolayı sistolik ve diyastolik kalp yetersizlikli hastalarda digoxinin etkisini ortaya koymak mümkün olmayacaktı. Biz sistolik ve diyastolik kalp yetersizlikli hastaların 916 çiftinde bütün ölçülen eşlik eden değişkenleri dengeledik ve toplayıp karşılaştırdık.

Her bir hasta için az sayıda olmayan çok değişkenli logistic regresyon modelini kullanarak ki şekil 1 de bütün ölçülen temel birlikte olan değişkenler gösterilmişti diyastolik kalp yetersizliği için eğilim skorlarını hesapladık. Mutlak standardize farklar dengesizlik karşılaştırması sonrası bütün eşlik eden değişkenler için % 10 altındaydı ve önemsiz olarak gösterildi. Digoxin ve plasebo için Kaplan –Meire birikmiş planları logaritmik-sıralama istatistikleri kullanılarak yapılmış ve sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği için ayrı ayrı düzenlenmiş ve hesaplanmıştır. Cox kısmi zarar modelleri 2 sonuçta digoxin etkisini karşılaştırmak için kullanılır. Temel farklara rağmen digoxinin etkisinin devam edip etmediğini tayin etmek için ana çalışmadaki 6800 hastada sistolik kalp yetersizlikli rastgele 988 hastalık grup elde ettik ve bizim analizimizi tekrar ettik. Tüm analizler tedavi amaçlı kullanım üzerine, Windows SPSS 15 kullanılarak (SPSS, Inc., Chicago, Illions) yapıldı . 2 taraflı p değerlerinin < 0.05

olması istatistiki açıdan anlamlı, önemli kabul edildi.

Sonuçlar

Orijinal verilerdeki sistolik ve diyastolik kalp yetersizlikli hastalar arasındaki temel özelliklerdeki dengesizlikler ve eşleştirme sonrası sağlanan denge şekil 1 de gösterilmektedir Digoxin ve plasebo alan hastalar arasındaki temel hasta özellikleri, eşleştirilmiş sistolik ve diyastolik KY'likli hastalar Tablo 1'de listelenmiştir. Digoxin ve plasebo alan Digoxinin etkisi; kalp yetersizliğinden hastaneye yatışta ve kalp yetersizliğinden ölüm sonlanma noktalarının kombinasyonunda sistolik (HR .085, %95 CI 0.67 - 1.08, p=0.188) ve diyastolik kalp yetersizliğinde benzerdi (HR 0.79,%95CI 0.60 - 1.03, p=0.085 Tablo 2 ve şekil 2). Kategorize ederek (%45 kesilerek kullanım p=0.655) veya devamlı (p=0. 991) kullanılmasına önem vermeden digoxin ve LVEF arasında önemli bir etkileşim yoktu. Kalp yetersizliğinden hastaneye yatışa etki birbiri ile ilişkisi olmadan sistolik KY (HR 0.80. %95CI 0.62-1.03, p=0.079 ve diyastolik KY'de (HR 0.77, %95 CI 0.57-1.03,p=0.074) benzerdi. 2 yıllık takip sonunda, ortak sonlanım noktasında digoxinin etkisi sistolik KY (HR 0.72,%95 CI 0.55-0.95, p=0.022) ve diyastolik KY olanlarda (HR 0.69, 95% CI 0. 50-0.95, p=0.025) benzerdi ve digoxin keza sistolik KY'de (HR,0.73.%95 CI 0.54-0.97, p=0.033) ve diyastolik KY'de (HR, 0.64.%95 CI 0.45-0.90, p=0.010) hastaneye yatışı azalttı. Sistolik KY'likli hastaların ayrılan yan kolunda (n=988), digoxin kullanımı ile ortak son noktada (HR 0.86, 95% CI 0.70-1.06,p=0.158) ve kalp yetersizliğinden hastaneye yatışta (HR 0.81. 95% CI 0.65-1.01, p=0.059) önemsiz bir azalma ile birlikteydi. Bu birliktelikler DIG çalışması yan kolundaki diyastolik KY'likli (n=988) hastalarda gözlenene benzerdi.

Tartışma

Mevcut analizden elde edilen bulgular; çalışma sonunda digoxin kullanımının 2 yıllık takip esnasında hastaneye yatışta önemli ölçüde azalma ile birlikte olduğunu, bu azalmanın sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinde olduğunu gösterdi. Bu bulgular önemlidir çünkü diyastolik kalp yetersizlikli hastalar hastaneye yatırılan sistolik kalp yetersizlikli hastalar gibidir ve bu hastalar hakkında elimizde pek az temel sonuç vardır. Daha ötesi kalp yetersizlikli bütün hastaların yaklaşık yarısı diyastolik kalp yetersizliklidir ve bu sayının toplumun yaşlanması ile gelecek dekadlarda artması beklenmektedir.

DIG çalışmasında sistolik kalp yetersizliği ve diyastolik kalp yetersizlikli hastalar arasında 2 ayrı fark vardı. Diyastolik kalp yetersizlikli hasta örneği yaklaşık 7 kez diğerinden küçüktü (988'e 6800) ve onların yaşı daha fazla olmasına rağmen yaşam süreleri sistolik kalp yetersizlikli hastalardan daha iyiydi. Tedavi etkisi genellikle kötü sonuçlarda ve hastalığın ciddiyetinin büyük sıkıntı yarattığı hasta alt gruplarında beyan edilir. Bununla beraber biz diyastolik kalp yetersizlikli hastalardan farklı temel karakteristiklere sahip sistolik kalp yetersizlikli rastgele seçilen 988 hastada digoxinin etkisine baktık. Biz de benzer sonuçlar bulduk. Diyastolik kalp yetersizliğinde digoxinin önemli etkisinin olmadığını ileri sürüldüğü DIG çalışmasında bu sonucun elde edilmesinde daha çok hastaların az sayıda olmasının fonksiyonu olduğu gibi bunun yanı sıra sistolik ve diyastolik KY'li hastalardaki temel özelliklerin farklılığı da etkendi. Bizim sistolik ve diastolik kalp yetersizlikli hastalarda digoxinin benzer etkisine ait bulgularımız mekanik etki olarak kabul edilebilir. Nörohumoral aktivasyon sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinde en yaygın patofizyolojik yoldur ve hastalığın ilerlemesine yol açabilir. Artan bulgular, deliller kalp yetersizliğinde digoxinin kardiyak pozitif inotropik etkisinden çok nörohumoral antagonizm etkisinin önemini gösterir. Dijitalerin vagal afferent liflerde ve böbreklerde sırasıyla sempatik sinir sisteminin aktivitesini ve Na-K adenosin trifosfatı inhibe ederek renin angiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. İlk 2 yıllık takip sonrası digoxinin faydalı etkisinin istatistiksel önemi kaybolur daha önemlisi digoxinin zararlı etkisi daha sonraki yıllarda görülmez. Bu azalmış geç etki son post hoc analizlere göre son yıllardaki karakteristik yapının değişiminden (genetik değişimden) dolayı ve DIG çalışmasında digoxinin yüksek doz kullanılmasından dolayı olabilir.

Düşük doz digoxin, mortaliteyi azalttığı gösterilen düşük doz serum konsantrasyonlarının kuvvetli bağımsız bir ön göstericisidir. Diyastolik kalp yetersizliği tedavisindeki deliller hala azdır. Diyastolik kalp yetersizliğinde kalp yetersizliğinden hastaneye yatışa candesartanın etkisi DIG çalışmasının yan kolundaki digoxinin etkisine çok benzerdir. Bununla beraber digoxin daha az yan etkiye sahiptir ve daha az pahalıdır bu gelişmekte olan ülkelerdeki hastalar için önemli bir durumdur. Perindopril diyastolik kalp yetersizliğinde test edilen az sayıda ilaçlar arasındadır ve o kalp yetersizliğinden planlanmamış hastaneye yatış veya bütün ölüm sebeplerinin primer sonucuna etkisi olmamıştır. Son olarak; irbesartan ve aldosteron diyastolik kalp yetersizliğinde 2 ayrı randomize klinik çalışma olarak devam etmektedir.

Mevcut analizlerin anahtar sınırlaması sistolik kalp yetersizlikli hastaların küçük örnek kullanımıdır. Bununla beraber, etkinin büyüklüğü ana çalışmada gözlenene benzerdi. Henüz mevcut analizlerden elde edilen bulgular, digoxinin sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinde kalp yetersizliğinde hastaneye yatışı azaltmada etkili olabildiğini gösterir. Bu bulgular diyastolik kalp yetersizlikli aynı özellikteki hastalarla ilgilidir çünkü DIG çalışmasında bu hastalara etkili olduğu gösterilen yeni bir ilaç yoktur.

Düşük dozlarda digoxin, ACE inhibitörleri veya angiotensin reseptör blokerleri ve beta bloker kullanabilen ve bunlara rağmen semptomatik olan ve özellikle bu ilaçları tolere edemeyen veya bu ilaçların uygun olmadığı atriyal fibrilasyonlu veya atriyal fibrilasyonsuz sistolik kalp yetersizlikli hastalarda kullanılmalıdır. Diyastolik kalp yetersizlikli hastalarda, digoxin semptomları ve hastaneye yatışı azaltmak için reçete edilmelidir. Digoxin aynı zamanda diyastolik kalp yetersizliğinde daha fazla olan atriyal fibrilasyonda kalp hızını kontrol etmede faydalı olabilir.