Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında irbesartanın etkisi. N Engl J Med 2008;359:2456-67.

Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction

Doç. Dr. Ali Serdar Fak

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında morbidite ve mortalite yüksektir. Bu hastalarda altta yatan kardiyak patoloji sıklıkla hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olduğundan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonuna yönelik tedavinin yararlı olması beklenir.

Kalp yetmezliği tanısı alan hastaların yaklaşık yarısının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun normal veya normale yakın olduğu bilinmektedir. Günümüzde bu durum *"korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği"*olarak adlandırılır. Bu hastalarda ölüm ve morbidite oranlarının yüksek olmasına karşın herhangi bir farmakolojik tedavi seçeneğinin hastalığın seyrini değiştirebildiği henüz gösterilmiş değildir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaları genellikle daha yaşlıdır; daha fazlası kadındır ve zemindeki patoloji miyokard iskemisinden ziyade hipertansiyonun varlığıdır. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal fibrosis ve vasküler disfonksiyon gibi patolojik birçok süreçte renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin önemli etkileri olduğu bilinmektedir.

Buradan hareketle anjiyotensin reseptör blokeri irbeasartanın korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve kardiyovasküler morbidite üzerindeki etkisini araştırmak için "Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Hastalarında İrbesartan" (I-PRESERVE) isimli çalışma gerçekleştirilmiştir.

YÖNTEM:

I-PRESERVE çalışmasına 60 yaş ve üzerinde olan, kalp yetmezliği semptomları bulunan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu en az % 45 olan hastalar alınmıştır. Hastaların son 6 ayda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatmış olmaları ve halen NYHA evre II, III, veya IV kalp yetmezliği semptomlarının ve eşlik eden bulgularının olması öngörülmüş, eğer son 6 ayda hastaneye yatış söz konusu değilse kalp yetmezliği evrelerinin NYHA evre III veya IV olması koşulu aranmıştır. Tabloya ayrıca çeşitli yöntemlerle pulmoner konjesyonun, sol ventrikül hipertrofisinin veya sol atriyal dilatasyonun varlığı gibi bazı bulguların eşlik etmesi öngörülmüştür. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisine bu grup ilaçların sadece komplike olmamış esansiyel hipertansiyon dışındaki bir hastalık nedeniyle gerekli olması durumunda izin verilmiştir.

Çalışmaya uygun hastalar 1-2 hafta süreyle tek-kör olarak plasebo altında ile izlendikten sonra klinik durumu stabil kalanlar 1:1 oranında irbesartan veya uygun şeklide plasebo almak üzere randomize edilmişlerdir. Her iki tedavi kolunda çalışmanın başlangıcında ACE inhibitörü alan hasta oranı % 33 olarak bildirilmiştir.

Çalışma amacıyla hastalara 75 mg irbesartan veya plasebo başlanmış, tedavi dozları hastaların toleransına göre 300 mg'a hedef dozuna dek artırılmıştır. Randomizasyon sırasında, 6. ve 14 ayda ve çalışmanın son vizitinde Minnesota Kalp Yetmezliği ile Yaşam Anketi uygulanmış ve N-terminal pro-B tip natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyine ve serum potasyum, kreatinin düzeylerine merkezi bir laboratuarda bakılmıştır.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası herhangi bir nedene bağlı ölüm veya kardiyovasküler nedenle hastane yatış olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları ise ayrı ayrı olmak üzere herhangi bir nedene bağlı ölüm, kardiyovasküler nedenle hastaneye yatış, kalp yetmezliği, Minnesota Kalp Yetmezliği ile Yaşam Anketi derecesinde değişiklik ve 6.aydaki NT-proBNP düzeyi değişikliği olarak belirlenmiştir.

SONUÇLAR:

Haziran 2002-Nisan 2005 tarihleri arasında 4128 hasta (2067' si irbesartan ve 2061' i plaseboya olmak üzere) randomize edilmiştir. Her iki tedavi kolundaki hastaların başlangıçtaki özellikleri benzerdir. Hastaların ortalama yaşı 72 olup, % 60' ını kadınlar oluşturmaktadır.

Başlangıçtaki ortalama NT-proBNP düzeyi 339 pg/ml olarak saptanmıştır. Başlangıçta, hastaların % 83'ü diüretik, % 59' u beta bloker, % 40' ı kalsiyum kanal blokeri, % 15'i spironolakton, % 25' i ACE inhibitörü almaktadır.

Titrasyon dönemi sonunda irbesartan grubundaki hastaların % 84'ü, plasebo grubundaki hastaların ise % 88'i 300 mg lık hedef doza (sırasıyla 275 ve 284 mg/gün) ulaşmışlardır. ACE inhibitörü alan ve almayan hastaların hedef ilaç dozuna ulaşma oranlarında farklılık bulunmamıştır. Başlangıca göre 6. ayda sistolik kan basıncı irbesartan grubunda 3.8±18.0 diyastolik kan basıncı 2.1±10.5 mmHg azalmış, plasebo grubunda ise bu oranlar sırasıyla 0.2±17.6 ve 0.2±10.4 mmHg olarak bulunmuştur. Kan basınçlarındaki değişim çalışma boyunca benzer şekilde devam etmiştir.

İrbesartan grubunda 742 hasta (% 36) ve plasebo grubunda 763 hasta (% 37) birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır. 1000 hasta yılı üzerinden hesaplandığında irbesartan grubunda 100.4 plasebo grubundaysa 105.4 sonlanım olayı gerçekleşmiştir. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında birincil sonlanım noktasıyla ilişki risk oranı irbesartan grubunda 0.95 (p=0.35) olarak bulunmuştur.

İkincil sonlanım noktalarında herhangi bir nedene bağlı ölüm 1000 hasta yılı üzeriden irbesatan grubunda 52.6, plasebo grubundaysa 52.3 olarak gerçekleşmiştir; risk oranı 1.0 (p=0.98). Diğer ikincil sonlanım noktaları açısından da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 6. aydaki NT-proBNP düzeylerinde de iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Serum kreatinin düzeyinin başlangıç değerinin iki katının üzerine çıkması veya serum potasyum düzeyinin en az bir kez 6.0 mmol/l üzerinde saptanmış olması irbesartan grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha sık (sırasıyla % 6 ve % 4, ve % 3 ve % 2) gözlenmiştir.

TARTIŞMA:

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında irbesartan tedavisinin ölüm, veya kardiyovasküler nedenle hastaneye yatış riskini azalttığı veya yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu gösterilememiştir. Bu bulgular renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörü ajanlarının düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında çok net olarak gösterilmiş yararlarıyla tezat oluşturmaktadır. Diğer yandan benzer hasta gruplarıyla yapılmış olan Kalp Yetmezliğinde Kandesartan'ın Morbidite ve Mortaliteye Etkisi (CHARM-Preserved) ve İleri Yaştaki Kronik Kalp Yetmezliği Hastalarında Perindopril (PEP-CHF) çalışmalarının sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Bu grup hastalarda bir türlü olumlu etki gösterilememesinin nedeni tam belli olmamakla birlikte bazı olası nedenler ileri sürülebilir. İlk gerekçe bu hastaların bir kısmında belki de başlangıçtan itibaren kalp yetmezliği olmadığıdır. Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısının her zaman tam bir kesinlikle konulamayabileceği ve bazı başka hastalıkların bu tabloyu taklit edebileceği söylenebilir. Oysa söz konusu çalışmada hastaların % 44'ü son 6 ay içinde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatmış hastalardır. Ayrıca hastaların NYHA III ve IV semptomlarının ön koşul olması ve başlangıçaki yüksek NT-proBNP düzeyleri bu hastaların bir kısmında kalp yetmezliği olmadığı tezini zayıflatmaktadır. İkinci bir nokta, irbesartanın 300 mg olarak belirlenmiş hedef dozunun yetersiz olabileceğidir. Ancak bu dozun hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını düşürdüğü ve ayrıca İrbesartan ve Diyabetik Nefropati Çalışmasında benzer dozdaki irbesartanın kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasını önlemeye yeterli olduğu bilinmektedir.

Çalışmanın gücünü olumsuz yönde etkileyen esas başka nedenler olabilir. Öncelikle çalışma sonuna doğru % 34 gibi yüksek oranlara ulaşan ilaçı terk etme oranı beklenen yararı gölgelemiş olabilir. Ayrıca hastaların önemli bir kısmında ACE inhibitörü ilaçların ve spironolaktonun kullanımı da irbesartan aleyhine etkide bulunmuş olabilir. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemini inhibisyonuna yönelik birden fazla ajan kullanan önemli orandaki hastada anjiyotensin reseptör blokajı tedavisinin ek yararını göstermek kolay olmayabilir.

Diğer yandan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında aterosklerotik hastalık zemini, kardiyak "remodeling" ve dilatasyon, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde olduğu gibi ön planda değildir. I-PRESERVE hastalarında hipertansiyonun sık olmasına karşın sol ventrikül hipertrofisinin sadece az bir oranda saptanmış olması, renin-anjiyotensin inhibisyonundan beklenebilecek yararı daha başlangıçta azaltmış olabilir.

Ayrıca bu hastalardaki kalp yetmezliği miyokard hipetrofisi ve fibrozisi sonucu gelişen diyastolik disfonksiyona, miyositlerde kalsiyum metabolizması bozukluğuna, vasküler direnç kaşısında ventrikülün anormal yanıtına veya renal sıvı ve tuz tutulumuna ve bilmediğimiz başka diğer faktörlere bağlı olabilir. Aslında renin-anjiyotensin aldosteron sistemi inhibitörlerinin deneysel modellerde bu bozuklukları düzeltebildiği bilinmekteyse de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde bu bozuklukların hangisinin esas rol oynadığı henüz hala belli değildir. ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin resptör blokerlerinin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde yararı gösterilememiştir; ancak bu hastalarda aldosteronun yararlı etkisi olabilir. Çünkü aldosteron miyokardiyal kollajen oluşumunu uyaran en önemli etkenlerden birisidir. Aldosteronun bu hasta grubundaki olası yararı henüz devam etmekte olan *"Treatment of Preserved Cardiac Funciton Heart Failure with Aldosteron Antagonist (TOPCAT)"* çalışmasında araştırılmaktadır.