

Early Worsening Heart Failure in Patients Admitted for Acute Heart Failure: Time Course, Hemodynamic Predictors, and Outcome

Dr. Sadık Açikel

Genel bilgiler: Günümüzde akut kalp yetmezliği çalışmalarında en sık değerlendirilen sonlanım noktası nefes darlığı düzelmesidir. Kötüye giden kalp yetmezliği (KGKY), yeni bir sonlanım noktası ölçütü olup akut kalp yetmezliğiyle (AKY) kabulden 30 gün içerisinde meydana gelen AKY nedeniyle tekrar yatış, veya kurtarıcı intravenöz tedavi, mekanik dolaşım, solunum desteği gerektiren tekrarlayıcı AKY semptomlarının olmasını veya düzelmemesini içermektedir.

Metod ve Sonuçlar: 2 prospektif randomize çalışmanın plasebo kolunda takip edilen, hemodinamik monitorizasyon gerektiren AKY'li 120 hastanın retrospektif verisi analiz edilmiştir. KGKY sıklığı 30 günde %42 idi. Çoğu KGKY olayları kabulden sonraki ilk 7 günde hastane içerisinde meydana geldi. 30 günlük tekrar hastaneye kabul edilme oranı bu çalışma topluluğunda sık değildi (%5). KGKY'nin en güçlü hemodinamik öngördürücüleri, bazalde kardiyak güç ve kardiyak gücün başlangıç ilk 6 saatteki değişimiydi. KGKY olayları ile ilişkili diğer hemodinamik parametreler kan basıncı ve kan basıncının artışı, kardiyak output, ve pulmoner kapiller kama basıncının monitorizasyonun ilk 6 saatinde değişimiydi. KGKY'nin 6 aylık mortalitenin güçlü öngördürücüsü olduğu bulundu.

Sonuçlar: KGKY, AKY ile kabulün çoğunlukla ilk haftası sırasında sıklaşan yaygın bir morbid hadisedir ve KGKY, yüksek 6 aylık mortalite ile ilişkilidir. KGKY ile ilişkili hemodinamik ölçümler AKY'de ve kardiyojenik şoktaki (düşük kardiyak güç, yüksek pulmoner kama basıncı, ve vasküler direnç) istenmeyen sonlanım noktaları öngörmede benzer olup, bu durum erken KGKY kavramının, önemli bir AKY'e özel sonlanım noktası olacağını vurgulamaktadır.

Akut kalp yetmezliği (AKY), 65 yaş üstü hastalarda hastane kabullerinin en yaygın nedeni olup Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık yaklaşık 1 milyon hastane kabulüne sebep olmaktadır. AKY ile kabul edilen hastaların prognozu kötü olup, mortalite kabulde %5, 1. ayda %10'dan fazla ve 6. ayda %20'dir. Tekrar hastaneye yatış oranı oldukça yüksek ve 1 yılda %30-40 oranında seyretmektedir.

AKY'li hastaların değerlendirilmesi için kullanılan sonlanım noktaları çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. AKY'li hastaların sonlanım noktası değerlendiren çoğu çalışma retrospektiftir ve bu nedenle birincil sonlanım noktası ölçütü olarak hasta dosyalarından kolaylıkla çıkarılabilecek parametreler olarak "yeniden kabul" ve "ölüm" oranı kullanılmaktadır. Bu sonlanım noktası ölçütlerinin AKY'nin kabulünden sonra ilk 30 günde oluşması nadirdir. (tipik olarak birleşik tekrar kabul ve ölüm oranı %10'nun altındadır). Ayrıca bu sonlanım noktası ölçütü (tekrar kabul ve ölüm) kronik kalp yetmezliği araştırmalarından elde edilmiş olup AKY patofizyolojisindeki önemli süreçleri yansıtmamaktadır. AKY'de çeşitli vazoaktif ilaçların etkilerinin değerlendirildiği diğer prospektif çalışmalarda da birincil son nokta, kısa dönem nefes darlığı düzelmesidir. Bu son nokta doktor ve hasta için önemli bir tedavi hedefi olmakla birlikte nefes darlığındaki bu düzelmenin AKY'nin kısa veya orta dönemde seyrine etki edip etmeyeceği bilinmemektedir.

Yakın zamanda AKY ile kabul edilen hastalarda tanımlanan yeni sonlanım noktası ölçütü Kötüye Giden Kalp Yetmezliği (KGKY)'dir. Bu sonlanım noktası ölçütü, kabulden 7. güne (erken KGKY) veya 30 güne kadar olan tüm klinik olayları kapsamaktadır. KGKY, kalp yetmezliğinin devamlı/ısrarlı veya dahada kötüleşen semptom ve belirtisi, akut akciğer ödemi, veya kardiyojenik şok gibi kurtarıcı intravenöz tedaviler veya mekanik dolaşım solunum desteği gerektirdiği durumlar veya AKY nedeniyle yeniden yatış olarak tanımlanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı AKY ile kabul edilen hastalarda KGKY oranını belirlemek ve KGKY öngördürücülerini ve uzun dönem mortalite ile karşılıklı ilişkisini belirlemektir.

Metodlar Hakkında Özet Genel Bilgiler

Bu çalışma 2000-2002 yılları arasında AKY'li hastalarda endotelin reseptör antagonisti tezosentanın etkinliğini değerlendiren çift kör, randomize, prospektif, randomize 2 büyük çalışmanın plasebo kollarındaki hastalardan biraraya getirildi. Bu iki çalışmada 120 hasta plasebo kolunda (sırasıyla 96 ve 24 hasta) dahil edildi. Bu çalışmalarda dahil edilen hastalar AKY nedeni ile (iskemik veya iskemik olmayan nedeni) akut pulmoner ödem tablosunda veya başlangıç tedaviye rağmen istirahat ve hafif eforla nefes darlığı olan ve intravenöz tedavi ve invazif hemodinamik monitörizasyon gereken hastalardı. Hemodinamik kriteri karşılayan kardiyak indeks $< 2.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$ ve pulmoner kama basıncı $\geq 15 \text{ mmHg}$ ($\geq 20 \text{ mmHg}$ düşük doz çalışmasında) olan hastalar dahil edildi.

KGKY değerlendirilmesi

Kalp yetmezliğinin kötüleşen belirti ve bulguları şu şekilde tanımlandı. 1) yeni pulmoner ödem veya kardiyojenik şok oluşumu 2) İlk 24 saat içerisinde kalp yetmezliği tedavisine rağmen semptom ve belirtilerde düzelme olmaması veya 3) Tedaviye rağmen semptomların ve belirtilerin kötüleşmesi

Hemodinamik değişkenlerin ölçülmesi

Sağ kalp kateterizasyonundan yaklaşık 2 saat sonra hemodinamik değerler ölçülerek bazal olarak tanımlandı. Ölçümler 24 saatlik tedavi periyodu boyunca ve tedavi kesilmesinden 6 saat sonra tekrarlandı. Hemodinamik ölçüm olarak, pulmoner arteriyel basınç, pulmoner kama basıncı, sağ atriyum basıncı, ve kardiyak output (termodilüsyon tekniği ile) değerlendirildi. Ayrıca kan basıncı, kardiyak indeks (kardiyak output/vücut yüzey alanı), kardiyak güç output (ortalama arteriyel basınç x kardiyak output x 0.0022), ve sistemik vasküler direnç ($80 \times [\text{ortalama arteriyel basınç} - \text{sağ atriyum basıncı}] / \text{kardiyak output}$) hesaplandı.

Sonlanım noktaları

Bu çalışmanın birincil amacı 3 sonlanım noktası olarak 7. günde KGKY, 30.günde KGKY ve 6 aylık mortalite için prognostik faktörleri değerlendirmektir.

Sonuçlar

Analize dahil edilen 120 hastanın değerlendirmesinde, 86 hasta erkekti (%72), ortalama yaş 64.2 ± 13.6 yılıdır. Çoğu hastanın iskemik kalp hastalığı (%65) veya hipertansiyonu (%59) vardı. Daha az sıklıkla kronik atriyal fibrilasyon (%35), hiperlipidemi (%26), diyabet (%24), ve koroner arter bypass cerrahisi (%22) öyküsü vardı. Ortalama kardiyak indeks $1.9 \text{ L-dak}\cdot\text{m}^2$, kama basıncı 26 mmHg idi.

KGKY sıklığı ve mortalite

Çalışma bütününde, 50 hasta(%42) kabulden 30 gün içerisinde KGKY olayına maruz kaldı. Bu olayların 42'si (%35'i) ilk 7 gün içerisinde (erken KGKY) yoğunlaştı. Taburculuktan 30 gün içerisinde sadece 6 (%5) tekrar hastaneye yeniden kabul meydana geldi. Çalışmaya dahil edildikten ilk 6 ay içerisinde 17 (%14.2) ölüm saptandı. Bu ölümlerin hiçbirisi 7 günden önce gerçekleşirken, 5 ölüm (%4.2) 8-30.gün arasında gerçekleşti.

KGKY öngördürücüleri

7-30 gün arasında KGKY ve 6 aylık mortalite ile ilişkili tekli değişken analizinin sonuçları değerlendirildiğinde, yüksek mortalite oranları veya KGKY ile ilişkili hemodinamik ölçümler sırasıyla düşük bazal kardiyak güç output ve kardiyak güç outputun veya kardiyak outputun ilk 6 saatte azalması, yüksek bazal kama basıncı, düşük bazal ortalama arteriyel basınç ve ilk 6 saatte ortalama arteriyel basınç artışıydı. Her iki bazal ve 6. saatteki değişimine göre 7 . ve 30. gün KGKY önemli öngördürücüsü kardiyak güç outputtu. ROC (Receiver Operator Characteristic) eğrisi analizinin sonuçlarına göre 30 günlük KGKY öngörülmesinde en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü kardiyak güç output değeri <0.6 watt saptandı. Lojistik regresyon analizinde bazal kardiyak güç outputun ve değişiminin 7. ve 30. günde KGKY ve 6 aylık mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. Hastalar kardiyak güç output 0.6 watt cutoff değerine göre ve 6. saat değişimine göre 4 gruba ayrıldı. (1. grup: bazal CPO <0.6 watt ve 6. saatte azalma (11 hasta), 2. grup bazal CPO <0.6 watt ve azalma yok (22 hasta), 3. grup: bazal CPO ≥ 0.6 watt ve 6. saatte azalma (1 hasta), 4. grup: bazal CPO ≥ 0.6 watt ve değişim yok (46 hasta, referans grup). 1. gruptaki hastalar en fazla risk grubunda olan hastalar olup sırasıyla 7. ve 30. gün KGKY için 8.3 ve 14.3 kat risk oranında artışla ilişkililiydi. 2. grupta 7. gün ve 30.gün KGKY risk artışı sırasıyla, 4.0 ve 2.6, 3. grupta sırasıyla risk artışı 3.4 ve 3.0 kat saptandı.

6. ayda ölüm öngördürücüleri

KGKY gelişen 50 hastadan 12'si (%24), KGKY gelişmeyen 70 hastadan 5'i (%7) 6 ay içerisinde öldü. 6 aylık ölüm için en yüksek risk oranı KGKY varlığı iken (risk oranı %4.1, $P = .013$), 6 aylık ölümle ilişkili diğer prognostik faktörler ileri yaş ($P = .035$), kardiyak output azalması ($P = .005$), kötüleşen kardiyak güç output ($P = .029$), artmış kama basıncı ($P = .032$) ve artmış solunum sayısıydı ($P = .007$). Düşük bazal kardiyak güç output, 6 aylık ölümle ilişkili olmakla birlikte istatistiksel öneme ulaşmadı ($P = .082$). Düşük olay sıklığı nedeniyle herhangi bir çoklu değişken model uygulanmadı. Lojistik regresyon modelde KGKY (risk oranı = 4.7, $P = .009$) ve ileri yaş (risk oranı = 2.0, $P = .024$) 6 ayda ölümün öngördürücüleri olarak saptandı. Bazal kardiyak güç output ve 6. saatte kardiyak güç output değişimi, 6 aylık mortalite ve, ayrıca KGKY'nin güçlü öngörüdürücüleri olmasına rağmen, muhtemel seçilen kardiyak güç output cutoff değerine veya çalışma topluluğunda kısıtlı sayıda olay gelişimi nedeniyle istatistiksel olarak 6 aylık mortalitenin önemli öngörüdürücüsü değildi.

Tartışma

Bu çalışmanın sonuçları KGKY'nin AKY ile kabul edilen hastalarda oldukça sık bir morbidite nedeni olduğunu göstermektedir. KGKY'nin en önemli öngördürücüleri bazalde kardiyak güç output ve hemodinamik monitorizasyon sırasında kardiyak güç outputun 6.saatte değişimidir. Mevcut bu çalışma topluluğunda KGKY 6 aylık mortalitenin güçlü öngörüdürücüsüydu. Yakın zamanda AKY'nin kronik kalp yetmezliğinin basitçe alevlenmesi olmadığı aydınlatılmıştır. AKY ile kabul edilen hastalar, kronik kalp yetmezliği gruplarındaki genç yaş ve erkek hasta sıklığına karşın; daha yaşlı, yaklaşık yarısı kadın, ekokardiyografide korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu, yaklaşık %20'si yeni başlangıçlı kalp yetmezliği olan hastalardır. Bu nedenle AKY'nin patogenezi ve seyrini belirleyen faktörlerin kronik kalp yetmezliğinin sonlanım noktası ve seyrini belirleyen faktörlerden farklı olması mümkündür. Bu farklılıklara rağmen, AKY'nin müdahalelerini değerlendirmede AKY'e özel güncel sonlanım noktası ölçütü geliştirilmemiştir. Kronik kalp yetmezliği ile ilişkili mortalite ve morbidite son 10 yılda gitgide azalmakla birlikte AKY ile kabul edilen hastaların 1 aylık mortalitesi bu zaman süresince değişmemiştir. Bu konuda ilerleme kaydedilememesi, AKY araştırmalarında AKY'e özel hastalıkla ilişkili son noktaların olmamasına bağlanabilir. AKY'li hastalarda sonlanım noktalarını değerlendiren önceki çoğu çalışma retrospektif, hasta kayıtlarından elde edilen tekrar hastaneye yatış ve ölüm oranlarını değerlendiren çalışmalardı. Bununla birlikte hastaneye tekrar yatış kronik kalp yetmezliğinden elde edilen bir sonlanım noktası ölçütü olup AKY'li hastalardaki sonlanım noktası ölçütü olarak ilişkisi kesin değildir. Yeniden hastaneye kabul nadir olup (klinik çalışmaların yaklaşık %5'i), önlenmesi AKY'nin erken saat ve günleri içerisinde muhtemel en önemli tedavi hedefi değildir. Tedavinin bu aşamasında ana hedefler, AKY semptomlarının düzelmesi, AKY'nin hipoksi ve asidoz gibi metabolik sonuçlarının hızlı düzelmesinin sağlanması ve erken kalp yetmezliği tekrarının önlenmesidir. Şüphesiz nefes darlığı düzelmesi AKY için başlangıç tedavide arzulanan bir hedef olmakla birlikte tedavi ile semptom düzelmesinin AKY'nin doğal seyrinde bir düzelmeye yol açıp açmayacağı net değildir. Bu çalışmanın sonuçları göstermektedirki, spesifik morbidite ölçütü olan KGKY yaygındır ve AKY ile kabul edilen hastalarda yatışın erken dönemlerinde meydana gelmektedir. KGKY'nin meydana gelmesi AKY'e neden olan asıl patofizyolojik süreçlerle ilişkili bazı hemodinamik ölçümlerle ilişkilidir. Bu çalışma, düşük kardiyak güç output ve düşük kardiyak outputun 6. saatte azalmasının istenmeyen sonlanım noktalarıyla, yüksek kardiyak output ve 6. saatte artışının ise iyi sonlanım noktasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Fakat bu çalışmada kardiyak güç outputun invaziv değerlendirilmesi, bu öngörüdürücü modelin hastalarda uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. İnvaziv olmayan metodlarla (impedans kardiyografi gibi) kardiyak güç output

değerlendirilmesinin sonlanım noktası öngörmede güvenilirliği başka çalışmalarla doğrulanmayı gerektirmektedir. Daha önceki çalışmalarda yüksek kan basıncı ve AKY arasında, ayrıca sistemik vasküler direnç artışı ile ani gelişen kan basıncı artışının da yüksek KGKY sıklığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada bu benzer ilişki pulmoner kama basıncı artışı ile gözlemlendi. Bu çalışmayla, pulmoner kama basıncı artışının sistemik vasküler dirençte artışa ve kardiyak güç outputta azalmaya ikincil artmış sol ventrikül basınç artışını yansıttığı düşünülmüştür. KGKY, kronik kalp yetmezliğinde sonlanım noktasını etkileyen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi faktörlerle ilişkili değildir. Bu bulgu KGKY'nin ana hemodinamik olaylarla ilişkili AKY'nin önemli bir AKY özel sonlanım noktası ölçütü olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, AKY'e bağlı hastane kabulünden sonra 1 ay içerisinde gelişen KGKY artmış 6 aylık mortalite ile de ilişkilidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın sonuçları, 2 klinik çalışmaya dahil edilen AKY ile kabul edilen heterojen hasta grubuna dayanmaktadır. Bu nedenle bu sonuçlar AKY'li hastaları yansıttığından, tüm kalp yetmezliği popülasyonundan ziyade yüksek riskli hastalara uygulanabilir. Bu çalışmanın verileri, 2 klinik çalışmanın hasta seçimi nedeniyle yanlı sonucu olabilir ve bu nedenle bu çalışma sonuçlarının uzun, prospektif, toplum temelli çalışma ile doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak; KGKY, AKY ile kabul edilen hastalarda yaygın bir istenmeyen olaydır. KGKY öngördürücüleri AKY'nin bazal klinik ciddiyetine ilave olarak, daha önceden AKY olaylarının patogeneğinde ana faktörler olduğu öne sürülen, azalmış kontraktile (kardiyak güç output<0.6 watt), artmış sistemik vasküler direnç ve yüksek pulmoner kama basıncını yansıtan hemodinamik ölçümlerle de ilişkilidir. KGKY gelişimi, uzun dönem mortalitenin en güçlü öngördürücüsü olup AKY araştırmalarında önemli bir sonlanım noktası ölçütü olabilir.