

## Closing the Heart Failure Management Gap in the Community: Managing Hypotension and Impact on Outcomes

Uzm. Dr. Zülfükar Danaoğlu

*Kalp yetmezlikli hastaların çoğu çeşitli sebeplerden dolayı kılavuzların önerdiği tedaviyi tam olarak alamamaktadır. Hipotansiyon, hekimlerce ilaç sayısını ve dozlarını kılavuzların belirttiği miktarda almasını engelleyen bir risk faktörü olarak görülmektedir. Bu çalışmada, hipotansif seyreden yetmezlik hastalarında kılavuz tedavilerinin uygulanabilirliği ve sonuçları ortaya konmaya çalışılmıştır. Veriler 1999 VE 2003 yılları arasında bir kalp yetmezliği kliniğinde izlenen hastalardan elde edildi. Dışlanma kriterleri: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) > %45, çalışmaya alındıktan sonraki ilk 3 ayda miyokard infarktüsü (MI), veya revaskülarizasyon ve sadece konsültasyon için gelen hastalar idi. 500 hasta kriterlere uygun bulundu. Ortalama takip süresi 6,8 yıl, sonlanım noktaları total mortalite, bileşik ölüm ve rehospitalizasyon oranı idi. Tansiyon ölçümleri hemşire tarafından hasta en az 5 dakika oturtulduktan sonra gerçekleştirildi. Gruplama için hastanın kan basıncı iki defa ölçülüp iki sistolik ölçümün ortalaması alındı. Grup 1 deki (hipotansif, n=112) grup 2 (non hipotansif, n=338) hastalara göre daha genç (65±14'e karşılık (vs) 69±12; p=0,003) ve daha düşük LVEF ye (%22±10'e karşılık % 25±9; p=0,12) sahiptiler. İlaç kullanım oranı 3 aylık, 1 yıllık ve uzun dönemde aynı idi. Sistolik kan basıncı (SKB) 1. grupta artarken, 2. grupta düşme gösterdi. Mortalite oranı 1(%12,8 karşılık %9,9 P=NS) ve 5 yılda (%45,5 vs. 41,4, P=0.507) her iki grupta benzerlik gösterdi. Buna karşın, kombine ölüm ve rehospitalizasyon oranı bağımsız bir şekilde olumsuz olarak tedavinin yetersiz kalmasından etkilendi. Hipotansif kalp yetmezlikli hastalara kılavuzların belirttiği tedavilerin başarılı şekilde verilmesi, sistolik kan basıncında iyileşme ve sonuçlarda iyileşmeye yol açmaktadır. Kalp yetmezliği kılavuzlarına uyumun, pratik hayatta daha fazla olması için daha çok çaba ve yöntem gerekmektedir.*

Tedavilerindeki belirgin gelişmeye rağmen kalp yetmezliği ölümcül bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Önerilen dozlarda ilaç tedavisi, halen daha uzun ve kaliteli yaşam için en iyi şansı vermektedir. Maalesef birçok hasta büyük randomize çalışmaların ilaç tedavisinin faydasını defalarca ispatlamasına rağmen, çeşitli sebeplerden dolayı ilaçlarını yeterli dozlarda alamamaktadır. Kılavuzlarla gerçek hayat arasındaki bu boşluğun sebebi karışık olmakla birlikte, hekimler hipotansiyonu ve böbrek hastalığını, yetmezlikli hastadaki tedaviyi kısıtlamanın sebepleri olarak görmektedirler. Yetmezlik tedavisi 1. basamak ve diğer sağlık kuruluşları arasında ciddi farklılıklar göstermektedir. Kırsal kesimlerde görülen hastalar daha çok yaşlı, sıklıkla birden çok eşlik eden hastalık ve kalp yetmezliği yönünden kardiyolog takibi altında olmayan hastalardır. Randomize çalışmalar bu hastaların çoğunu hipotansiyon nedeniyle dışlar. Bunun sonucu olarak bu hastalarda kılavuzların önerdiği tedavi dozlarını yakalama şansı olup olmadığı belirsizdir. Daha ötesi hipotansif seyreden kalp yetmezliği hastalarında kötü sonuçların hipotansiyona mı yoksa yetersiz kalan tedavilere mi bağlı olduğu bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, hipotansif seyreden yetmezlik hastalarında kılavuz tedavilerinin uygulanabilirliği ve bu tedavini sonuçlarını ortaya koymaktır.

### YÖNTEM:

Hastalar araştırmacıların kurduğu kalp yetmezliği çalışma programından alındı. Bu modelde kardiyolog, deneyimli hemşire, hastaları eğitmek için yetiştirilen hemşirelerden oluşan kalp yetmezliği kuruldu. Eğitimci hemşireler hasta ve yakınlarına kişisel ve gruplar halinde sürekli eğitim verdi. Programda ilaçların önerilen maksimum dozlara ulaşmak için, hastalara kısa aralıklı, multidisipliner takipler yapıldı. Kardiyoloji uzmanı değerlendirmesinden sonra, ilaç titrasyonu ve hastaların ilaca yanıtları deneyimli hemşire tarafından sık aralıklarla şekilde izlendi. Bu modelin temelini oluşturan özellikleri sıralanırsa

1.hastanın kliniği ziyareti çok kolaylaştırıldı

2.ilacı titrasyonu esnasında sık kontrol

3.problemlerin çözümü için hasta ile telefon bağlantısı sağlandı

Temel amaç hastanın önerilen maksimum ilaç dozunu almasını sağlamaktır. Tipik olarak, bir hasta anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inh), anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) yada B bloker dozu titre edilirken 3 ay boyunca sık şekilde görülmüş. 3. aydan sonra primer hekimine yönlendirilmiş.

Nisan 1999 ve şubat 2003 arasındaki çalışmaya Minnesota, Iowa, ve Wisconsin'den 30 hastane ve klinikten kalp yetmezliği kliniğine yönlendirilen hastalar çalışmaya katılmış. Dışlanma kriterleri: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) > %45, çalışmaya alındıktan sonraki ilk 3 ayda miyokard infarktüsü (MI), veya revaskülarizasyon ve 1.ayda ölüm ve sadece konsültasyon için gelen hastalar olmuş.

**Verilerin toplanması:** Bilgiler retrospektif olarak elektronik medikal kayıtlardan hasta kartlarından elde edilmiş. Kayıt hastanın yetmezlik kliniğine ilk vizitinde yapıldı. Klinikten ayrılma ilaçların optimal dozu sağlanıp ek görüşmeye ihtiyaç olmadığından emin olunduktan sonra yapılmış.

**Sonlanım noktaları** olarak tüm sebepler bağlı mortalite ve bileşik tüm sebeplere bağlı hastaneye yatışlar ve ölüm olarak kabul edildi.

Kan basıncı ölçümü hasta en 5 dk dinlendirildikten sonra hasta oturur pozisyonda yapıldı. İlaç titrasyonları sonrası postüral değişikliklerden şüphelenildiğinde ayakta ölçümler de alındı. Hipotansiyon SKB nin >100 mmhg ve bunun senkop, halsizlik, baş dönmesi şikayetlerinin eşlik etmesi olarak kabul edildi. her vizite SKB nin iki ölçümünün ortalaması alındı.

İstatistiksel analiz

Grup karşılaştırmaları için bağımsız t testi, piared ssample t test, ve ki kare testi uygulandı. Değişik faktörlerin yaşam oranına etkisini değerlendirmek için Cox proportional hazard model programı uygulandı.

### Bazal karakteristikler

Çalışmaya uygun 500 hasta alındı. (ort yaş :68±12, %63 ü erkek) Hastalar ilk vizitte hipotansif ve non hipotansif olarak ayrıldı. Hipotansif grupta 112 non hipotansif grupta 388 hasta izlendi. Yaş ortalaması 1.grup için 65±14, 2.grup için 69±12 idi (p=0,003)

genç olmasına rağmen 1.grup daha düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip idi.(%22± 10, vs % 25±9 , p=0,012).KOAİ oranı 1.grup için %17 iken 2.grupta % 26 idi (p=0,042).

Diğer açılardan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 1)

Tablo.1 Hastaların kliniğe başvuru anındaki klinik profilleri

|                       | Grup 1 Grup 2      | değeri    |                        |
|-----------------------|--------------------|-----------|------------------------|
|                       | Hipotansif (n=112) |           | non-hipotansif (n=388) |
| cinsiyet 240 (62%)    | 240(62%)           | 240(62%)  | .416                   |
| Diabetes mellitus     | 39 (35%)           | 128 (33%) | .717                   |
| Karotis Atheroskleroz | 39 (35%)           | 128 (33%) | .717                   |
| Karotis Atheroskleroz | 13 (12%)           | 54 (14%)  | .527                   |
| Renal yetmezlik       | 32 (29%)           | 82 (21%)  | .098                   |
| KOAİ                  | 19 (17%)           | 102 (26%) | .042                   |
| Tiroid hastalığı      | 23 (21%)           | 67 (17%)  | .428                   |
| Depresyon             | 21 (20%)           | 84 (22%)  | .507                   |
| Asthma                | 9 (8%)             | 45 (12%)  | .285                   |
| KAH 75                | 75(67%)            | 253 (65%) | .730                   |
| Sigara                | 62 (55%)           | 216 (56%) | .953                   |
| ACEİ                  | 82 (73%)           | 284 (73%) | .997                   |
| ARB                   | 16 (14%)           | 46 (12%)  | .492                   |
| ACEİ/ARB              | 94 (84%)           | 324 (84%) | .915                   |
| b-bloker              | 78 (70%)           | 262 (68%) | .672                   |

**izlem tedavileri ve tedaviye cevap :**

Hastalar ortalama 6,8 yıl takip edildi. Her iki grupta ACEİ/ARB veya B bloker kullanımı ve bu ilaçların dozlarının hedeflenen değerlere ulaşmasında herhangi bir fark ortaya çıkmadı ve bu benzerlik izlem süresince devam etti. (tablo 2a,2b)

Tablo 2a. izlem süresince gruplarda kan basıncı cevabına göre ACEİ/ARB kullanımı (oranlar hasta sayısı ile birlikte )

|                  | GRUP 1 Hipotansif | GRUP2 non-hipotansif | P    |
|------------------|-------------------|----------------------|------|
| ACEİ/ARB çıkışta | 91/94 (97%)       | 332/355 (94%)        | .225 |
| ACEİ/ARB         | 1 yıl 69/76 (91%) | 266/290 (92%)        | .795 |
| ACEİ/ARB         | 2 .y 61/70 (87%)  | 244/261 (93%)        | .080 |
| ACEİ/ARB         | 3. y 51/59 (86%)  | 206/228 (90%)        | .382 |
| ACEİ/ARB         | 4. y 38/45 (84%)  | 173/185 (94%)        | .048 |

Tablo 2b. izlem süresince gruplarda kan basıncı cevabına göre gruplarda B bloker kullanımı (oranlar hasta sayısı ile birlikte )

|                  | GRUP 1 Hipotansif | GRUP2 non-hipotansif | P    |
|------------------|-------------------|----------------------|------|
| b-bloker çıkışta | 83/94 (88%)       | 322/355 (91%)        | .485 |
| b-bloker         | 1 y 67/76 (88%)   | 260/290 (90%)        | .707 |
| b-bloker         | 2 y 61/70 (87%)   | 231/260 (89%)        | .692 |
| b-bloker         | 3 y 50/59 (85%)   | 204/228 (89%)        | .310 |
| b-bloker         | 4 y 36/45 (80%)   | 168/185 (91%)        | .040 |

ACE I açısından değerlendirildiğinde her iki grupta optimal dozlara ulaştı ancak 2.grup ACEİ ortalama dozu açısından biraz daha yüksek değerlere sahipti. (31,6 ±13,2 vs 27.2±14,8 mg lisinopril veya eşdeğeri) 4 yıllık takipte anlamlı farklılık ortaya

çıkmadı. (tablo 2c)

Tablo 2c. İzlem süresince ortalama ACEI dozları

| GRUP 1<br>Hipotansif |    |          |      |     | GRUP2<br>non-hipotansif |      | P        |
|----------------------|----|----------|------|-----|-------------------------|------|----------|
| ZAMAN                | n  | ortalama | SD   | n   | ortalama                | SD   | P değeri |
| Çıkış                | 58 | 27.2     | 14.8 | 247 | 31.6                    | 13.2 | .026     |
| 1 y                  | 40 | 24.7     | 14.1 | 187 | 28.2                    | 13.1 | .129     |
| 2 y                  | 36 | 28.2     | 22.0 | 163 | 30.2                    | 14.9 | .510     |
| 3 y                  | 31 | 27.7     | 13.3 | 134 | 29.7                    | 16.4 | .532     |
| 4 y                  | 23 | 30.3     | 17.8 | 106 | 26.7                    | 15.3 | .318     |

Tablo ortalama 40 mg lisinopril yada eşdeğerini alan hastaları gösterir.

İzlem boyunca ilaçlara bağlı basıncı yanıtı da izlendi. Temel farklılık burada çıktı hipotansif grupta ortalama kan basıncı hipotansiyondan normal seviyelere yükseldi, zıt olarak non-hipotansif grup 2de ortalama kan basıncı düştü ama normal seviyelerde seyretti.(Tablo 3)

Tablo 3

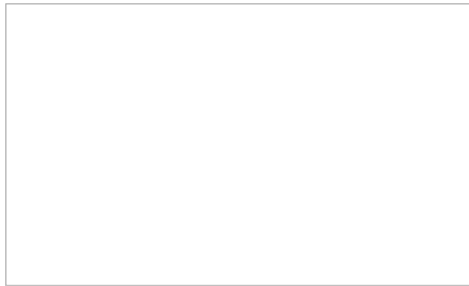
#### SİSTOLİK KAN BASINCI

|         | GİRİŞ  | ÇIKIŞ   | 1.YIL               | 2.YIL               | 3.YIL               |
|---------|--------|---------|---------------------|---------------------|---------------------|
| GURUP 1 | 92±8   | 105±16* | 108±19 <sup>α</sup> | 110±20 <sup>α</sup> | 111±19 <sup>α</sup> |
| GURUP 2 | 130±18 | 120±20* | 122±22 <sup>α</sup> | 123±20 <sup>α</sup> | 122±21 <sup>α</sup> |

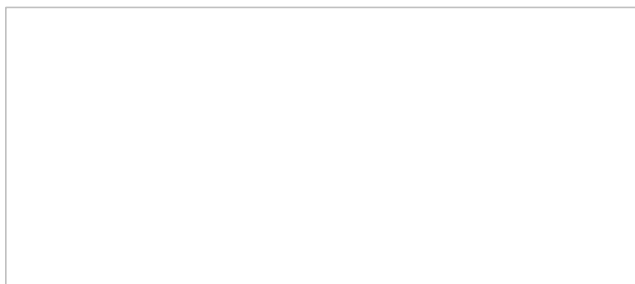
- $P < 0,01$  ( Giriş  $P < 0,01$  ( Giriş SKB ile kıyaslamak , Çıkış SKB ile istatistiksel farklılık yok

#### **SONUÇLAR :**

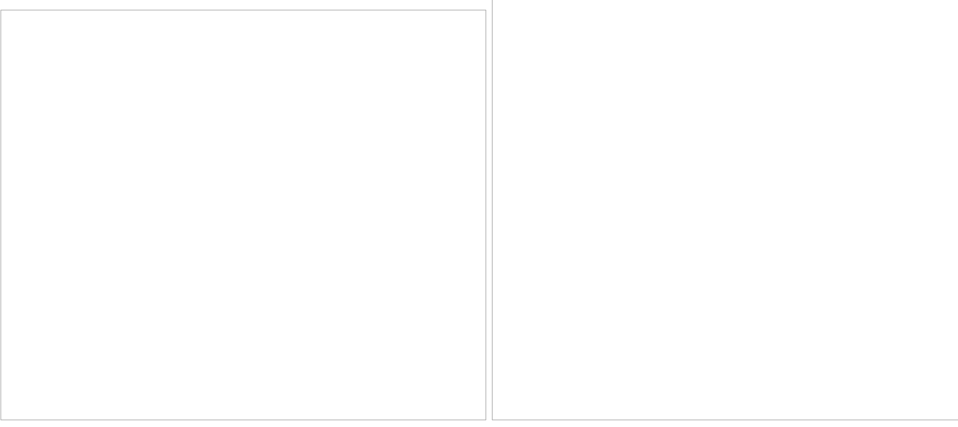
Hastalar ortalama 6,8 yıl takip edildi. Grup 1 de 1 yıl yıl içinde 12 ölüm görüldü bu % 12,8 e eşdeğer orandı, grup 2 de ise 35 ölüm olayı oldu bu oran ise %9,9 idi.hipotansif grup için 5 yıllık izlemde elde edilen ölüm oranı % 45,5 iken non hipotansifler için bu oran % 41,4 idi. (p 0,507) ek olarak ,bileşik ölüm ve rehospitalizasyon oranları grup 1 için % 18,1 iken , diğer grupta %19,2 idi (p 0,519)  
Düzeltilmemiş cox proportional hazard modeli, sonlanımla kan basıncı arasında bir bağlantı olmadığını, ancak ölümün yaş,cinsiyet ve eşlik eden hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. (Tablo 4)



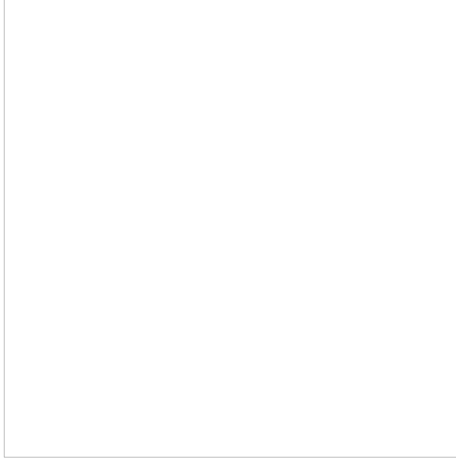
Ölüm için düzeltilmiş hazard model sonuçları tablo 5 te gösterilmiştir.



Kaplan-meier sağkalım analizi iki grup arasında ölüm ve bileşik ölüm ve rehospitalizasyon oranlarında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. (figür 1,2)



Ölüm için yapılan analizlere kullanılan ilaçlarda hesaba katılınca önerilen ilaç dozları ile tedavi alabilen hastaların yaşam



oranının daha iyi olduğu görüldü. (figür 3)

#### TARTIŞMA

Tedavilerde sağlanan büyük gelişmelere rağmen yetmezlikli hastaların tedavisinde özellikle kırsal alanlarda daha fazla olmak üzere kılavuzlarda önerilen tedavilerin yeterince uygulanmadığı izlenmektedir. Bu durum özellikle yaşlı, ek problemleri özellikle renal problemi olan hastalarda daha zararlı şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar aynı zamanda çalışmalara çoğunlukla alınmayan ve yeterince incelenmemiş gruptur. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (**VALIANT**), **123 mm Hg7; Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS)**, 125 mm Hg25; Candesartanin Heart Failure: Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality (**CHARM**) Alternative, 130 mm Hg9; and 125 mm Hg for Studies of Left Ventricular Dysfunction (**SOLVD**). Gibi kılauzlara yön veren çalışmalara hipotansif seyreden yetmezlik hastaları alınmamıştır.

Daha ötesi, hipotansif s kalp yetmezliği hastalarında kötü sonuçların hipotansiyona mı yoksa yetersiz kalan tedavilere mi bağlı olduğu bilinmemektedir.

Bu çalışma hipotansif hastaların da kılavuzlarca önerilen ilaç dozlarını tolere edebileceğini göstermiştir. Çalışmacılar 1.basamak hekimlerinin bu hastaları tedavi ederken çok ihtiyatlı davranmalarını anlamakla birlikte , yakın takip ve ilgili bir ekiple bu hastaların ilaç dozlarını istenilen düzeylerde ayarlayabileceğini belirtmektedir. Tedavi esnasındaki temel yaklaşım hayati olmayan ilaçların kesilmesi (ki bunların arasına Ca kanal blokerleri ve alfa blokerler de dahildir) ve diüretik dozunun minimal seviyelerde tutulması olarak özetlenebilir. Bu adımdan sonra hastaya gece yatarken alınmak üzere düşük dozlarda ACEİ yada ARB başlandı. Hasta bundan ortalama 48 saat sonra tekrar kontrole çağırıldı. Sık takiplere rağmen hastalar ve yakınlarına herhangi bir durum değişikliğinde klinikle rahatlıkla bağlantı kurabilecekleri belirtildi.durumu bozulan hastaların semptomlarının düzeltilmesi için gerektiğinde hastaneye yatışları sağlandı.

Çalışmanın sonunda görülmüştür ki hipotansif seyreden yetmezlik hastaları uygun titrasyonla kılavuzların önerdiği ilaç dozlarını alabiliyor üstelik zamanla SKB değerleri normale yaklaşıyordu. Bunun tam zıttı non-hipotansif grupta ise SKB değerleri titrasyonla yada yeni, ilaç eklenmesi ile birlikte normal sınırlarda kalmakla birlikte daha da düşme eğilimi gösterdi.Çalışma ortaya çıkan sevindirici tablo da ilaç uyumunun da her iki grupta % 90 gibi çok yüksek seviyelerde devam etmesiydi.

Çalışmadan çıkan önemli bir sonuç, tedavi sonrası uzun dönemde izlem sonuçlarında hipotansifler ile non hipotansifler arasında fark olmamıştır. Bu hipotansif hastalarında kılavuzların işaret ettiği ilaç dozlarına ulaşılabilceğini ve bu hastaların kanıta dayalı tıp bilgilerini oluşturan çalışmalara alınan hastalar gibi fayda göreceğini işaret eder.

İki grup arasında yaşam oranları açısından fark olmaması her iki grubun benzer ilaçları, benzer dozlarla alması ile açıklanabilir. Gerçekten de her iki grupta B bloker , ACEİ ve ARB dozları benzerdi.

Çalışmanın tek merkezli olması ve örnek sayısının küçük olması gibi sınırlılıklarına rağmen bu hastalarda başka araştırmalar için araştırmacılara cesaret vereceği umulmaktadır.

#### SONUÇ:

Yetmezlik hastalarının tedavisinde, kılavuzlarla günlük pratikte ciddi farklılık, daha doğrusu boşluklar izlenmektedir.Bu

boşluklar daha çok verilen ilaç “hastanın kan basıncın daha da düşürmeyeyim, yeni bir yan etki yaşamayalım ” endişesiyle ortaya çıkmakta birçok hastayı fayda görebileceği birçok tedaviden mahrum bırakmaktadır. Araştırmacılar basitçe hipotansif yetmezlikli hastaların tansiyonunun daha da düşürme riskini göze almadılar. Daha çok bu hastaların aslında yetersiz tedaviden dolayı kötü sonlanıma sahip olduğunu gösterdiler. Bu çalışma ilk başvuruda hipotansif saptanan yetmezlikli hastaların ekip çalışması , sıkı takip ve eğitimle çoğunun kılavuzlardaki gibi tedavi alabileceğini göstermiştir. Daha ötesi kan basıncı zamanla daha iyi noktalara gelmiştir. Bu hastaların tedaviden gördüğü fayda non hipotansif olanlarla aynıdır. Bu hastalarda birleşik yaşam oranı mortalite ve rehospitalizasyonda da benzer iyileşme gözlenmiştir.