



KV BÜLTEN

AKADEMİ

14-20 ŞUBAT
KALP YETERSİZLİĞİ
Farkındalık
HAFTASI



KARDİOVASKÜLER
AKADEMİ DERNEĞİ

YAZARLAR

Dr. Ahmet Öz

Dr. Berkay Ekici

Dr. Burcu Tuncay

Dr. Burcu Yağmur

Dr. Çağatay Engin

Dr. Elif İlkay Yüce

Dr. Eyüp Özkan

Dr. Gülay Gök

Dr. Hakan Kilci

Dr. Işık Tekin

Dr. Mehdi Zoghi

Dr. Mesut Demir

Dr. Mustafa Özbaran

Dr. Mustafa Yenerçağ

Dr. Ömer Görkem Göldağ

Dr. Özge Çetinarslan

Dr. Özgür Kırbaş

Dr. Sanem Nalbantgil

Dr. Selvi Öztaş

Dr. Süleyman Çağan Efe

Dr. Tarık Kıvrak

Dr. Tahir Yağdı

Dr. Ümit Kahraman

Dr. Veysel Özgür Barış

Dr. Yasemin Doğan



Değerli Meslektaşlarımız,

Kardiyovasküler Akademi Derneği bugüne kadar çok sayıda Ulusal klinik araştırmayı başarıyla yürüttü ve sonlandırdı. Bunlar arasında kronik kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisi de yer almaktadır. Görünen o ki, kalp yetersizliğinde ülkemizde halen hastane içi mortalite oranı oldukça yüksek ve hastane yatışlarının başlıca nedeni hastaların tedaviye olan uyum eksikliğidir. Dolayısıyla bu grup hastalarda her iki yönden de daha çok çaba harcamamız gerektiği aşıkardır. Sevindirici olarak son yıllarda kalp yetersizliği tedavisinde çok sayıda yeni ilaç ve yöntem kullanımımıza girdi, birçoğu da önümüzdeki yıllarda girecek gibi gözüküyor.

Bu yıl KV-Bültenimizin ilk sayısını kalp yetersizliği alanındaki 18 güncel konu ve klinik araştırma sonuçlarına ayırdık. Emeği geçen değerli meslektaşlarıma çok teşekkür ediyorum.

Kalp yetersizliğinin farkındalık haftası, bu yıl 14 şubat Sevgilileri günü ile birlikte başlamaktadır. Sevdiklerimizin kalbinde yer edinmek kadar onu korumak çok önemli ve değerlidir.

Saygı ve Sevgilerimizle

Prof. Dr. Oktay Ergene

Prof. Dr. Mehdi Zoghi

Kalp Destek Cihazlarında Yenilikler ve Gelecek

Yazarlar

Dr. Çağatay Engin
Dr. Ümit Kahraman
Dr. Burcu Yağmur
Dr. Sanem Nalbantgil
Dr. Tahir Yağdı
Dr. Mustafa Özbaran

Evre D Kalp yetersizliği hastalarında tedavi seçenekleri genellikle inotropik ajan kullanımı, uzun dönem mekanik dolaşım desteği, kalp nakli ve palyatif bakımla sınırlıdır. Kalp nakli altın standart tedavi olmakla birlikte donör sayısındaki yetersizlik büyük bir kısım hastanın bu seçkin tedaviden faydalanamamasına neden olmakta ve mekanik dolaşım desteklerine olan ilgiyi her geçen gün daha da arttırmaktadır. ⁽¹⁾ 2001 yılında yayımlanan REMATCH çalışmasıyla birlikte son dönem kalp yetersizliği olgularında kalp destek cihazlarının medikal tedaviye üstünlüğü ve sağ kalıma olan olumlu etkisi gösterilmiş, bu çalışmada medikal tedaviyle elde edilen %26'lık sağ kalıma karşılık yıllık %52'lik bir oran elde edilmiştir. Sonrasında ilk nesil olarak adlandırabileceğimiz pulsatil akım sağlayan HeartMate XVE LVAD (Abbott, Lake Bluff, IL, USA) gibi cihazların yerini devamlı akım sağlayan HeartMate II (Abbott, Lake Bluff, IL, USA) gibi daha küçük olmakla birlikte hala hantal sayılabilecek cihazlar almış, bu hastalara nasıl yaklaşılması gerektiği ve hasta seçimiyle ilgili tecrübeler de hızla artmaya başlamıştır. Bu cihazlarla birlikte sağ kalım oranı yıllık %68'e yükselmiş⁽²⁾ ve FDA tarafından sadece kalp nakline dek yaşatabilmek için değil sonlanım veya hedef tedavi olarak da kullanılabilirliğinin onayı verilmiştir. ⁽³⁾ Günümüzde ise cihaz tedavileriyle elde edilen 1 yıllık sağ kalım %80'in üzerine çıkmıştır.

HeartMate II dünyada halen en fazla tecrübe edilen kalp destek cihazı olmakla birlikte ⁽⁴⁾ pompa arızası, tromboz, inme ve mortalite oranlarının daha da düşürülmesi ve daha kolay implantasyon adına yerini daha küçük ve sentrifugal devamlı akım sağlayan pompalara bırakmıştır. Daha küçük pompalar daha küçük insizyonlarla operasyonu gerçekleştirebilme imkanı vermiş ve cerrahi travma, kan transfüzyonu, entübasyon, yoğun bakım ve hastane yatışı sürelerinde ve sağ kalp yetersizliği gibi komplikasyonlarda azalma elde edilmiştir. ⁽⁵⁾ Bu pompaların en sık kullanılanları 2012'de kalp nakline köprüleme onayı alan HeartWare HVAD (Medtronic Inc., Fridley, MN, USA) ve HeartMate III (Abbott, Lake Bluff, IL, USA)'tür. ^(6,7) Bi-ventriküler kalp yetersizliği, düzeltilemeyecek intrakardiyak şant veya intrakardiyak tümörü olup ventrikül destek cihazına uygun olmayan hastalarda kullanım alanı bulan total yapay kalp ise elimizdeki bir diğer silahtır. Daha önce ismi Jarvik 7 olarak bilinen Syncardia CardioWest (SynCardia Systems, Inc., Houston, TX, USA) en sık kullanılan ve kalp nakline köprüleme için 2004'te onay almış tek total yapay kalptir ve bir destek tedavisinden ziyade kalbin çıkarılmasının ardından uygulanan kalp nakline benzer bir replasman tedavisidir ⁽⁸⁾.

Yeni nesil kalp destek cihazlarında pompa kısmındaki manyetik bir mekanizma ile iç aksam birbirine temas etmemekte ve sürtünmeye bağlı aşınmanın ortadan kalkmasıyla birlikte cihazın ömrü artmaktadır.

Ayrıca bu cihazların bir kısmı uzaktan da monitörize edilebilmektedir. Cihaz monitörlerinden elde edilen dalga formlarıyla pulmoner kapiller saplama basıncı da dahil olmak üzere bir çok parametre ve cihaz trombozu gibi olası komplikasyon tahmin edilebilmektedir.⁽⁹⁾ Tüm bu gelişmelerle birlikte sağ kalım ve komplikasyon oranlarında önceki nesillere göre daha iyi bir seyir elde edilmiştir. Cihaz teknolojisindeki ilerlemelerle birlikte medikal tedavide de önemli adımlar atılmış ve REMATCH çalışmasının bir benzerinin yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur. ROADMAP, REMATCH'ten hasta profili olarak bazı farklılıklar gösteren, inotrop bağımlılığı bulunmayan ambulatuvar kalp yetersizliği olgularının (INTERMACS evre 4-7) ele alındığı hastalarda ventrikül destek cihazlarıyla medikal tedavi karşılaştırılmış ve kalp destek cihazları lehine istatistiksel olarak anlamlı 1 yılda %80&%63 ve 2 yılda %70&%41'lik bir sağ kalım ve daha iyi bir yaşam kalitesi elde edilmiştir.⁽¹⁰⁾

Son yıllarda total yapay kalpler ile ilgili bazı gelişmeler olmuştur. İlki klasik 70cc'lik sadece belli ölçülerdeki hastalarda kullanılabilecek cihaza ek olarak 50cc'lik daha küçük ve çocuk hastalarda takılabilmeye olanak sağlayan cihazın geliştirilmesidir.⁽¹¹⁾ Bir diğer yenilik tromboembolik komplikasyonların önlenmesi adına geliştirilen biyolojik kapaklar ve deselülerize perikart ile kaplı pulsatil ve elektrohidrolik bir total yapay kalp olan Carmat TAH (Carmat, Velizy, France) olmuştur. Henüz ileri onayı mevcut olmayan ve sadece birkaç hastada deneyim imkanı bulabilmiş Carmat ile ilgili tromboembolik olay bildirilmemiştir.⁽¹²⁾ Yine titanyum pürtüklü özel yüzeyler ve endotel kaplı cihazların geliştirilmesi kanla daha dost cihaz arayışının sonuçlarıdır.

Ventrikül destek sistemleriyle belki de en önemli gelişme Transkutanöz enerji transferi teknolojisidir. Bu teknoloji ile vücuttan çıkan enerji kablosu olmayacağından kablo çıkış yeri enfeksiyonu gibi tekrar hastane yatışlarının ve morbiditenin önemli bir nedeni ortadan kalkacaktır. Enfeksiyonlar sadece sepsis değil inme, tromboemboli ve kanama gibi birçok kötü olayla da ilintili bulunduğundan birçok komplikasyonun azalacağı öngörülmektedir. Yine daha akıllı ve ihtiyaca yönelik çalışan cihazlar geliştirilmektedir. Hasta fizyolojisine göre sensörleri vasıtasıyla adapte olabilen, kalp içi basınçları ölçerek ventrikül boşalımını kendisi ayarlayabilen ve hemolizi azaltan modeller in-vitro olarak denenmektedir⁽¹³⁾. Bu teknolojiler vasıtasıyla sistemik perfüzyonun ve sağ kalp fonksiyonlarının daha iyi olacağı, komplikasyonların azalacağı ve sağ kalımın daha da artacağı tahmin edilmektedir.

Kaynaklar

1. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007-18.
2. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. N Engl J Med 2007;357:885-96.
3. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med 2009;361:2241-51.
4. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. J Heart Lung Transplant 2015;34:1495-504.
5. Strueber M, Meyer AL, Feussner M, et al. A minimally invasive off-pump implantation technique for continuous flow left ventricular assist devices: early experience. J Heart Lung Transplant 2014;33:851-6.
6. Rogers JG, Pagani FD, Tatrooles AJ, et al. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. N Engl J Med 2017;376:451-60.
7. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. N Engl J Med 2017;376:440-50.
8. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, et al. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. N Engl J Med 2004;351:859-67.
9. Grinstein J, Rodgers D, Kalantari S, et al. HVAD Waveform Analysis as a Noninvasive Marker of Pulmonary Capillary Wedge Pressure: A First Step Toward the Development of a Smart Left Ventricular Assist Device Pump. ASAIO J. 2018;64(1):10-15.
10. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study. J Am Coll Cardiol 2015;66:1747-61
11. Wells D, Villa CR, Simón Morales DL. The 50/50 cc Total Artificial Heart Trial: Extending the Benefits of the Total Artificial Heart to Underserved Populations. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2017;20:16-9.
12. Smadja DM, Saubaméa B, Susen S, et al. Bioprosthetic Total Artificial Heart Induces a Profile of Acquired Hemocompatibility With Membranes Recellularization. J Am Coll Cardiol 2017;70:404-6.
13. Gregory SD, Stevens MC, Pauls JP, et al. In Vivo Evaluation of Active and Passive Physiological Control Systems for Rotary Left and Right Ventricular Assist Devices. Artif Organs 2016;40:894-903.

Kalp Yetmezliğinin Moleküler Temeli

Yazar

Dr. Işık Tekin

Dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan kalp yetmezliği, vücudun metabolik taleplerini karşılamak için kanın periferik organlara normal pompalanmasını engelleyen karmaşık bir hastalıktır. Bu yazıda, kalp yetmezliğinin moleküler mekanizmalarından kısaca bahsedilecektir.

Hipertansiyon, kapak hastalıkları ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklara bağlı patolojik uyarı koşullarında, kalp başlangıçta kardiyak hipertrofi ve dilatasyon gibi adaptif mekanizmalarla fonksiyonunu sürdürmeye çalışır. Bu adaptif mekanizmalar önemlidir çünkü organizma evrimsel hayatta kalma genetik kodlarıyla adapte olma yeteneğine sahiptir. Adaptasyon her ne kadar hayatta kalma için çok önemli bir yere sahip olsa da belli bir noktadan sonra artık zarar vermeye başlamaktadır. Maladaptasyon olarak adlandırılan bu durum hastalığın temelini oluşturmaktadır.

Bizlerin hekimler olarak amacı tıp fakültesine ilk girdiğimiz yıllardan bu yana öncelikle normal fizyolojiyi bilmek olmuştur. Çünkü normali bilmek daha sonra gelişecek olan adaptasyon mekanizmalarını bilmeye ve son olarak adaptasyon mekanizmalarının hangi noktadan sonra zarar vermeye başladığını bilmeye yol açacaktır. Bu sayede hem hastalıkları tedavi etmede etkinliğimiz artacak hem de hasta bazlı tedavi modifikasyonlarımızı sağlayacaktır. Bu sebeple hastalığa sebep olan her tür mekanizmanın hem hücresel hem de moleküler temellerinin bilinmesi hali hazırdaki tedavilere hem de ileride gerçekte yapılacak yeni moleküler tedavilere katkı sağlayabilecektir.

Kalp yetmezliğinin moleküler mekanizmalarına geçmeden önce kalpte bulunan hücre tiplerinden kısaca bahsetmeliyiz çünkü daha sonra bahsedilecek mekanizmalarla bütün hücreler iç içedir ve sürekli etkileşim halindedirler.

Her ne kadar kalp denildiğinde akla gelen ilk hücreler kardiyomiyositler olsa da sayıları 2-3 milyar civarı olan kardiyomiyositler kalpte bulunan hücrelerin sadece %25-35'ini oluşturmaktadır. Bu da şu anlama gelmektedir; kardiyomiyosit olmayan hücreler kalpteki hücrelerin çoğunu oluşturmaktadır. Bu hücreler birbirleriyle hem fizyolojik süreçlerde hem de patolojik durumlarda sürekli etkileşim halindedirler.

Kalpte bulunan başlıca kardiyomiyosit olmayan hücreler şunlardır: Fibroblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, telositler, adipositler, kardiyak mast hücreleri, fagositik ve beyaz kan hücreleri, perisitler (Rouget hücreleri), kök hücreler ve nöral hücreler. Örnek olarak telositler yeni nesil intertisyel hücreler olarak tanımlanıp kardiyak kök hücrelerle yakın ilişkide olan bu hücreler, hücresel destek ve yenilenme görevi yapmaktadırlar. Kalp yetmezliğinde telosit sayısında anlamlı azalma gözlenmekte olup yeni nesil tedavilerde telosit nakli ile kardiyak miyosit kaybının önlenmesi ve yeni hücre oluşumunun tetiklenmesi hedeflenmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklara bağılı patolojik uyarılar karşısında kalp kardiyak hipertrofi ve dilatasyon aracılığı ile adaptif olarak kardiyak fonksiyonlarını idame etmeye çalışır. Eğer hemodinamik yüklenme devam edecek olursa ventriküler kontraktilite zamanla azalacaktır. Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada kalp yetmezliğine sebep olan moleküler mekanizmalar Tablo 1'de ortaya konulmuştur.

Tablo-1: Kalp Yetmezliğine Sebep Olan Olası Moleküler Mekanizmalar
Azalmış yetişkin gen ekspresyonu ve fetal gen programlarının yeniden kullanımı ile olan miyosit büyümesi
Uyarılma-kontraksiyon eşleşmesinde önemli rol oynayan kalsiyumun hücre içi dağılımın düzenleyen protein değişiklikleri
Kardiyomiyosit azalması ve kaybı
Hücre dışı matris yapı değişiklikleri
Oksidatif stres
Enerji ve metabolizma değişiklikleri, mitokondriyal disfonksiyon
Nörohormonların (Anjiotensin II ve Norepinefrin vb), inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α vb) ve diğer peptidler ile büyüme faktörlerinin aşırı aktivasyonları (transforming büyüme faktörü-beta [TGF- β], endotelin vb)
Gen mutasyonları ve epigenetik değişiklikler

Kalp yetmezliğinin moleküler mekanizmaları başlıca; nörohormonal aktivasyon, artmış inflamatuvar sitokinler, artmış oksidatif stres, biyomekanik stres, vaskülaritenin bozulması, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptozun uyarılması olarak özetlenebilir. Tabi ki bu mekanizmalar tek başına etkili olmayıp aynı şekilde tek bir mekanizma odaklı yeni tedavi rejimleri de klinik olarak anlamlı olmayabilmektedir. Burada ki esas amaç domino taşı etkisiyle büyüyen ve birbirini etkileyen bu mekanizmaların kilit noktalarını tespit edip yok etmekten geçmektedir. Bazı mekanizmaların çözümü tek başına etkili olamayabileceğinden ilişkili farklı yolların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu bahsettiğimiz mekanizmanın bir benzeri neprilisin inhibisyonu ilgili çalışmalarda gözlenmiştir. Tek başına neprilisin inhibisyonunun net klinik yararlanımı gösterilmemesine rağmen valsartanla kombinasyonunun anlamlı olması moleküler mekanizmaların iyi bilinmesinin kliniğe katkısı olarak görülebilir.

Bilindiği gibi iki tür kalp yetmezliği vardır: Ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği (HFREF) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (HFpEF) ile kalp yetmezliği. İki çeşit kalp yetmezliğinin patofizyolojik mekanizmaları da birbirlerinden farklıdır. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu, anjiotensin reseptör blokleri (ARB) ve minerolokortikoid antagonistlerini korunmuş EF'li kalp yetmezliğinde klinik yararlanımlarının olmaması altta yatan patofizyolojik mekanizmaların farklılığını ortaya koymaktadır. HFpEF'de neden olarak gösterilen başlıca mekanizma kalp kasının sertleşmesi, dolum basınçlarının artışı ve endotel disfonksiyonunun sonucu olarak NO biyoyararlanımını azaltan düşük seviyeli kronik inflamasyon olarak özetlenebilir.

HFrEF'de normal fonksiyonlarını kaybeden kardiyomiyositlerde şu değişiklikler gözlenir: Hücre hipertrofisi >>Uyarılma kasılma bağlantı değişiklikleri >> Miyofilamentlerin progresif kaybı (Miyositoliz) >> β -adrenerjik duyarsızlaştırma >> Substrat metabolizmasında değişme ve mitokondriyal anormalliklere bağlı enerji metabolizma bozuklukları >> Hücre iskeletinin ilerleyici bozulması ve düzensizliği

Hücrelerde meydana gelen bu değişikliklerin yanında hücre dışı sıvıda volüm ve içerik (kollajen alt tip farklılaşması vb.) değişiklikleri de gözlenmektedir. Dolayısıyla ortaya çıkan hücre kaybı kaçınılmaz olarak kalp yetmezliğinin klinik süreçlerini oluşturmaktadır ancak buradaki bir diğer önemli mekanizma sağlam kalan ve kalbin normal fonksiyonlarını sürdürmeye çalışan sağlıklı hücrelerin görevlerine devam etmesi ve bunu idame edebilmeleridir. Bu süreçte endojen ve kemik iliği kaynaklı kök hücreler yeni hücre oluşumuna katkı sağlayabilmektedirler. Kalpte meydana gelen yeni hücre oluşumunun tam olarak ortaya konulması gelecekte kalp yetmezliği tedavisi açısından oldukça umut vaat edicidir.

Bu süreçte ortaya çıkan sol ventrikül dilatasyonu ve ventriküler sferisitenin artışı fonksiyonel ventriküler ard yük uyumsuzluğu oluşturmakta ve atım volümü azalmaktadır. Ek olarak end-diyastolik yük artışı duvar stresini daha da arttırmakta ve sonuç olarak; subendokardiyal bölge hipoperfüzyonuna bağlı iskeminin artışı sol ventrikül fonksiyonun daha da kötüleştirmektedir. Ek olarak serbest oksijen radikallerinin artışı gerilimle tetiklenen anjiyotensin, endotelin ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) gen ekspresyonları artmakta, hipertrofi sinyal yolları aktifleşmektedir. Sol ventrikül dilatasyonun oluşturduğu fonksiyonel mitral yetersizlik de ventriküler hemodinamik yüklenmeyi artırmaktadır. Hastanın nörohormonal durumundan bağımsız olarak mekanik yüklenmenin kendisi çeşitli moleküler mekanizmalarla hastalığın ilerlemesine katkı sağlamaktadır. Bu sebeple yetmezlik hastalarında mekanik yüklenmeyi azaltıcı tedaviler ilk akılda tutulması gereken noktalardan biri olmalıdır.

Kalp Yetmezliğinde Kalsiyum: Kalsiyum akışını ve alımını sıkı bir şekilde düzenlendiği uyarılma-kasılma eşleşmesi gibi fizyolojik mekanizmaların düzensizliği, kardiyak yeniden şekillenmede görülen patofizyolojik hücresel değişikliklerin ortak bir özelliğidir. Kardiyomiyosit fonksiyon bozukluğunda, sarko / endoplazmik retikulum Ca^{2+} -ATPaz (SERCA)-2a gibi proteinlerin aracılık ettiği kalsiyum alımında bozulma ve ryanodin reseptörleri yoluyla kontrolsüz kalsiyum akışı görülür. Kalsiyum düzensizliğinin, sistolik disfonksiyon ve aritmiler gibi erken makroskopik etkilerinin ötesinde, hipertrofik büyüme, enerji metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve hücrelerin hayatta kalması gibi süreçlerde önemli rolü bulunmaktadır.

Miyokardiyal Fibroz: Miyokardiyal fibroz terimi, kalp duvarlarının sertleşmesine ve bozulmuş kalp elastikiyetine ve diyastolik fonksiyona neden olan tip I ve III kolajen birikimini ve hücre dışı matrisde çapraz bağlanmasını ifade eder. Ek olarak, fibrozun kasılmayı bozduğu ve kalbin kemoelektrik iletkenliğini bozduğu, aritmilere, lokal mikrofibrilasyonlara ve yetersiz kasılmaya yol açtığı bildirilmiştir. Fibroz gelişiminde metaloproteinazların (MMP'ler) sentezi artar çünkü MMP inhibitörleri down regüle olurlar. Ek olarak TGF- β , α -düz kas aktin (α -SMA), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve sitokinler gibi profibrotik araçlar fibroze katkı sağlarlar. Son olarak fibroblastlar düz kas hücre özelliği gösteren miyofibroblastlara dönüşürler. Klasik bilgilerimizin dışında bu süreçte endotelial hücreler de mezenşimal değişim geçirerek fibroblastik özellikler kazanabilmektedirler.

Renin-Anjiyotensin Aldosteron Sistemi nörohormonal mekanizma ile kardiyak şekillenmede önemli rol oynar.

Bilindiği gibi Anjiotensin II iyi bilinen bir profibrotik mediyatördür. Anjiotensin I reseptörü de TGF- β aracılığı ile fibrozise katkı sağlar.

Apopitozis ve Kalp Yetmezliği: Apopitoz, kalp yetmezliğinin ortaya çıkışı esnasında kardiyomiyositlerin hücre kaybında önemli bir rol oynar. Apopitotik yollar, sınırlı bir zaman çerçevesi içinde iskemi / reperfüzyon hasarı bağlamında kardiyomiyositlerde yaygın olarak indüklenir. Akut iskemi reperfüzyonundaki yüksek apoptoz oranlarının tersine, kalp yetmezliğinde aylar hatta yıllarca devam eden çok düşük - ama anormal - kardiyomiyosit apoptoz seviyeleri ile karakterizedir. Bu bağlamda, sağlıklı kalplerde görülen % 0.001 ila % 0.002 / yıl apoptozis oranına göre son evre dilate kardiyomiyopati hastalarda % 0.08 ila % 0.25/yıl arasında apoptoz oranları tanımlanmıştır.

Kaspaz-8'in aktivasyonu, hücre yüzeyi ölüm reseptörlerinin (örneğin, Fas / FasL) aktivasyonu ile başlatılan apoptozda temel bir adımdır. Aktivasyon üzerine, kaspaz-8 daha sonra diğerlerinin yanı sıra Bax ve Bad gibi proapoptotik efektör proteinleri aktive eder ve ardından sitokrom c ve diğer apoptojenlerin mitokondriden salınmasını başlatır. Bu sebeple bazı çalışmalarda kaspaz inhibisyonu incelenmiştir. Kaspaz inhibisyonunu hedefleyen tedaviler miyokard infarktüs sonrası infarktüs boyutunu azaltmış olup bazı çalışmalarda ise kalp yetmezliğini azalttığı gösterilmiştir.

Miyokardiyal İyileşme: Kalp yetmezliğinin geri döndürülemeyen bir hastalık değildir. Akut lenfositik miyokardit ve peripartum kardiyomiyopati gibi hastalıklarda spontan iyileşme ve sol ventrikül yapısının ve fonksiyonunun normalleşmesi hastaların% 40-50'sinde kendiliğinden gerçekleşmektedir. Benzer durum ayrıca etanol veya antrasiklinler gibi toksik maddelerin uzaklaştırılması veya taşikardi, geçici iskemi ve hipertiroidizm gibi durumlar düzeltildiğinde de gözlenmektedir. Bütün bu durumlara rağmen, kalp yetmezliğinin doğal seyrinde spontan miyokardiyal iyileşme nadiren gözlenmektedir. Literatürdeki klinik miyokardiyal iyileşme örneklerinin büyük çoğunluğu, uzun süreli veya kalıcı hasarlardan ziyade geçici hasarlardan sonra meydana gelmektedir. Bu bağlamda ventriküler mekanik stresi ve volüm yükünü azaltan sol ventriküler destek cihazıyla yapılan miyokardiyal iyileşme çalışmalarında olumlu sonuçlar gözlenmiştir. Bu süreçte integrin ve beta adrenerjik sinyal değişiklikleri daha iyi prognoz ve daha iyi pompa fonksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Belki de miyokardiyal iyileşmeye dair bu moleküler mekanizmaların tanımlanması neden hastalar arasında prognostik farklılıklar olduğunu ortaya koyabilecektir.

Yerleşik kardiyak kök hücrelerin tanımlanmasının ışığında, bu hücrelerin yaşlanmayla veya stres faktörlerine yanıt olarak kendi kendine yenilenmelerinin azaldığı gözlenmiştir. Son araştırmalar, kardiyak hepatosit büyüme faktörü / insülin benzeri büyüme faktörü-1 sinyal yolağının, yerleşik kardiyak kök hücrelerin göçü, proliferasyonu ve farklılaşması için çok önemli bir rol oynadığını ve bu faktörlerin dengeyi kardiyak hücre kaybından kardiyak yenilenmeye doğru çevirebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Kalp yetmezliği son güncel tedavilerine rağmen kanser hastalarının sağ kalımına göre daha kötü sağ kalımı olan bir hastalıktır. Normal fizyolojiyi daha iyi anladıkça patofizyolojik mekanizmaların da ortaya konulması kolaylaşmaktadır. Kalp yetmezliği tedavisinde esas hedef yetmezliği geri döndürmek olup geri döndürülemeyen yetmezliklerin de ilerlemesini engellemektir. Miyokardiyal iyileşmeye neden olan tersine yeniden şekillenmenin moleküler mekanizmalarının anlaşılması, vücudun doğal olarak kullandığı iyileşmeyi tetikleyen ve artıran yeni moleküler yaklaşımlar, rejeneratif tıptaki ilerlemeler kalp yetmezliği tedavisinin geleceğinde önemli bir yer bulacaktır.

Kaynaklar

1. Kim, Gene H., Nir Uriel, and Daniel Burkhoff. "Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure." *Nature Reviews Cardiology* 15.2 (2018): 83.
2. Tromp, Jasper, et al. "Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction." *Journal of the American College of Cardiology* 72.10 (2018): 1081-1090.
3. Schirone, Leonardo, et al. "A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2017 (2017).
4. Oka, Toru, Hiroyuki Morita, and Issei Komuro. "Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure." *Journal of molecular and cellular cardiology* 92 (2016): 46-51.
5. Gu, Jialin, et al. "The molecular mechanism of diastolic heart failure." *Integrative Medicine International* 2.3-4 (2015): 143-148.
6. Mann, Douglas L., Philip M. Barger, and Daniel Burkhoff. "Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target?." *Journal of the American College of Cardiology* 60.24 (2012): 2465-2472.
7. Hilfiker-Kleiner, Denise, U. L. F. Landmesser, and Helmut Drexler. "Molecular mechanisms in heart failure: focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis, and apoptosis." *Journal of the American College of Cardiology* 48.9S (2006): A56-A66.
8. Chen CW, et al. "Human pericytes for ischemic heart repair." *Stem cells* 31.2 (2013): 305-316.
9. Oh, Hidemasa, et al. "Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.21 (2003): 12313-12318.
10. Hellowell, Jennifer L., and Kenneth B. Margulies. "Myocardial reverse remodeling." *Cardiovascular therapeutics* 30.3 (2012): 172-181.
11. Chandrashekar, Y., et al. "Long-term caspase inhibition ameliorates apoptosis, reduces myocardial troponin-I cleavage, protects left ventricular function, and attenuates remodeling in rats with myocardial infarction." *Journal of the American College of Cardiology* 43.2 (2004): 295-301.
12. Torella, Daniele, et al. "Cardiac stem cell and myocyte aging, heart failure, and insulin-like growth factor-1 overexpression." *Circulation research* 94.4 (2004): 514-524.
13. Urbanek, Konrad, et al. "Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival." *Circulation research* 97.7 (2005): 663-673.
14. Kandalam, Vijay, et al. "Lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 leads to exacerbated left ventricular dysfunction and adverse extracellular matrix remodeling in response to biomechanical stress." *Circulation* 124.19 (2011): 2094-2105.
15. Kong, Ping, Panagiota Christia, and Nikolaos G. Frangogiannis. "The pathogenesis of cardiac fibrosis." *Cellular and molecular life sciences* 71.4 (2014): 549-574.
16. Lehnart, Stephan E., Lars S. Maier, and Gerd Hasenfuss. "Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart." *Heart failure reviews* 14.4 (2009): 213.
17. Barbone, Alessandro, et al. "Normalized diastolic properties after left ventricular assist result from reverse remodeling of chamber geometry." *Circulation* 104.suppl_1 (2001): I-229.
18. Kirklin, James K., et al. "The fourth INTERMACS annual report: 4,000 implants and counting." *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 31.2 (2012): 117-126.

Sol Ventrikül Yapı ve Fonksiyonlarında Cinsiyet Farklılıkları

Yazar

Dr. Gülay Gök

Bazı kardiyak parametreler cinsiyetler arasında farklılıklar göstermekle birlikte bu parametrelerin cinsiyetlere göre farklı eşik değerleri mevcuttur. Ancak bugüne kadar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) cinsiyetler arasında farklılık gösterip göstermediğinin belirsiz kalması nedeniyle düşük ejeksiyon fraksiyonu sınır değeri erkekler ve kadınlar için aynı kabul edilmiştir. Düşük SVEF sınır değeri; ICD implantasyonuna karar vermede veya bir hastanın düşük EF kalp yetersizliği mi (HF_rEF) yoksa korunmuş EF'li kalp yetmezliği (HF_pEF) olduğunu belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede kritik öneme sahiptir.

Kardiyak MR ile yapılan çalışmalarda SVEF'in kadınlarda erkeklerden ≈ 3 EF puanı daha yüksek olduğunu bildirmiştir^(1,2). Bazı ekokardiyografi çalışmalarında, kadınlarda SVEF nin daha yüksek, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacimlerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada erkeklerde ortalama SVEF nin (% 62.6), kadınlardan (% 63.9) daha düşük ($p < 0.019$) olduğu, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacimlerinin ise vücut yüzeylerine oranlandığında erkeklerde kadınlara göre % 25 daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁽³⁾. Kadınlarda erkeklere göre daha düşük sol ventrikül diyastol sonu hacimleri ve buna paralel olarak düşük atım hacmi olmasına rağmen kalp hızları erkeklere göre daha yüksek olduğu için kardiyak output her iki cinsten aynı kalmaktadır.

Yapılan pek çok çalışmalarda kadınlarda mean SVEF'nin erkeklere göre %1 ila %5 oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada ise diyastol sonu hacminden bağımsız, düşük SVEF sınır değeri, kadınlarda (% 61) erkeklerden (% 55) daha yüksek olduğu bulunmuştur⁽⁴⁾. Kadınların daha yüksek SVEF ye sahip olması ve düşük SVEF için spesifik bir sınır değerlerinin olmaması, aslında düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan kadınların korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olarak yanlış sınıflandırılıp sınıflandırılmadığına yönelik şüphe uyandırmaktadır.

Kadınlar aynı yaş grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek sistolik ve diyastolik sol ventrikül elastisitesine sahiptir ve aynı zamanda yaşla birlikte sol ventrikül elastisitesi ve SVEF erkeklere göre kadınlarda daha çok artmaktadır. Kadınlarda, SVEF yaşla artması ile birlikte kronotropi ve kontraktil rezervinin yaşla düşmesi, korunmuş ejeksiyonlu kalp yetersizliğinin kadınlarda daha çok görülme nedenlerinden biridir⁽⁵⁾.

Kadınlarda yaş arttıkça neden korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine yatkın olduğunun mekanizması kesin olarak bilinmese de kabul edilen mekanizmalar; yaşla birlikte östrojen seviyesinin düşmesi, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktiveleştirerek reaktif oksijen türevlerini artırması ile birlikte kollajen sentezindeki artıştır⁽⁵⁾. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği kadınlarda daha ağır semptomlarla seyretmektedir. Bugüne kadar, korunmuş ejeksiyonlu kalp yetersizliğini önleme ve semptomlarına yönelik risk faktörlerinin yönetimi dışında etkili bir tedavisi yoktur, ancak Anjiyotensin reseptör-nepriisin inhibitörünün

(ARNI) korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan kadınlarda daha büyük fayda gösterdiği ve valsartana göre hastaneye yatışları ve mortaliteyi azalttığı PARAGON-HF çalışmasında saptanmıştır⁽⁵⁾. Menopozdan sonra östrojen seviyelerinin azalması ile RAAS sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir. Ancak, I-PRESERVE (Irbesartan), CHARM-Preserved (Candesartan), PEP-CHFtrial (Perindopril) ve PARAMOUNT çalışmalarında RAAS inhibisyonunun korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde ne mortaliteye ne de yaşam kalitesi üzerine etkileri saptanmamıştır ancak cinsiyete spesifik bir araştırma yapılmamıştır^(6,7).

Kaynaklar

1. Arcus JT, DeWaal LK, Gotte MJ, van der Geest RJ, Heethaar RM, Van Rossum AC. MRI-derived left ventricular function parameters and mass in healthy young adults: relation with gender and body size. *Int J Card Imaging*. 1999; 15: 411-419.
2. Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2000; 10: 438-4.
3. Wong ND, Gardin JM, Kurosaki T, Anton-Culver H, Sidney S, Roseman J, Gidding S. Echocardiographic left ventricular systolic function and volumes in young adults: distribution and factors influencing variability. *Am Heart J*. 1995; 129: 571-577.
4. Chung AK, Das SR, Leonard D, Peshock RM, Kazi F, Abdullah SM, Canham RM, Levine BD, Drazner MH. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2006; 113:1597-1604. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.574400.
5. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018 Jul 10;138(2):198-205. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271. PMID: 29986961.
6. Edoardo Gronda, Emilio Vanoli, Massimo Iacoviello, The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction, *European Heart Journal Supplements*, Volume 22, Issue Supplement_L, November 2020, Pages L77-L81.
7. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJV, Piña IL, Granger CB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;115(24):3111-20.
8. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-4.

Mid-Range EF Hastaların Profilleri ve Tedavisi Diğerlerinden Farklı mı?

Yazar

Dr. Tarık Kıvrak

Özet:

Günümüzde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre yapılan sınıflama temel kalp yetersizliği sınıflamasıdır. Mid-range sınıfı, düşük ya da korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği gruplarının temel klinik özelliklerini karşılamadığından ara form olarak klinik pratiğimize girmiştir. Bu grup hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun tek başına kullanımı mid-range ejeksiyon fraksiyon hastalarında fenotipini belirlemek için yeterli olmadığından ejeksiyon fraksiyon değişimi, etioloji, komorbid durumlar ve diğer bazı ek görüntüleme parametrelerini kullanma gereği doğmuştur. Çoklu parametreleri değerlendirme prognozu doğru belirlemede ve daha uygun tedaviyi verebilmek adına önemlidir.

Giriş:

2016 yılı Avrupa Kardiyoloji Derneği kalp yetmezliği kılavuzunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(EF) ile semptom ve bulgular, natriüretik peptid yüksekliği, yapısal kalp hastalıkları ve diyastolik disfonksiyonu temel alan yeni bir sınıflama geliştirildi. Bu sınıflamada 3 grup belirlendi. Birinci grup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, sol ventrikül EF \geq %50; ikinci grup düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, sol ventrikül<40 % ve üçüncü grup ise mid-range EF, sol ventrikül EF %40-49 olarak tanımlandı⁽¹⁾. 2013 ACC/AHA kalp yetersizliği kılavuzunda EF değerinin %40-49 arasında tanımlandığı sınır korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olarak tanımlandı⁽²⁾.

Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon Temelli Kalp Yetersizliği Sınıflamasının Kısıtlılıkları:

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre yapılan sınıflama medikal ve cihaz tedavisinin doğru yapılabilmesi adına önemli bir sınıflamadır. Bununla birlikte bu sınıflamanın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, bir çok kohort çalışmasında etiyojolojiye bağlı olarak ejeksiyon fraksiyon sınıflamasında 3 grup arasında (düşük, korunmuş ve mid-range) tedaviye ve hastalığın progresyonuna bağlı olarak geçişler gözlenebilmektedir (Resenkronizasyon tedavisi sonrası ve ARNI kullanımisonrası EF de toparlanma; korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastaların terminal dönemde düşük ejeksiyon fraksiyonu gelişmesi gibi)⁽³⁾. Atrial fibrilasyon gelişen hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi sinüs ritminin restorasyonu ile ejeksiyon fraksiyonunun toparlanması bu sınıflamanın kısıtlılık olarak görülebilir⁽⁴⁾. Altta yatan patolojiden bağımsız olarak EF deki değişim risk artışı ile ilişkili olabilir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinden mid-range kalp yetersizliğine geçiş yapan hastaların kardiyak mortalite, transplantasyon ihtiyacı gibi sonlanım noktaları mid-range kalp yetersizliğinde stabil seyreden hastalara göre daha kötüdür⁽⁵⁻⁶⁾. Aynı durum korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinden mid-range gruba geçiş gösteren hastalar içinde geçerlidir⁽⁷⁾. Bu sebeple klasik longitudinal ejeksiyon fraksiyonu ölçümü net değerlendirme için yeterli olmadığından hastalığın subgruplarını belirleyebilmek adına ek ölçüm metodlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca ejeksiyon fraksiyonunun bir diğer kısıtlılığı remodelingi gösterebilen

doğru bir belirteç değildir. Sol ventrikül volümü, sol ventrikül kitlesi, stroke volüm gibi ek belirteçler sol ventriküldeki gelişen remodelingi saptamada kullanılan, prognostik belirteçler olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁸⁾. Zira ventriküler remodeling sonucu gruplar arası geçiş olan hastaların sadece 3 te 1'i mid-range grupta stabil olarak kalmaktadır⁽⁹⁾. EF sınıflamasının bir başka önemli kısıtlılığı etiyojoloji değerlendirmesidir. Zira kardiyak magnetik rezonans görüntüleme deki geç gadolinyum tutulumu kalp yetersizliği hastalarında diagnostik ve prognostik bilgiler sağlamaktadır. Kardiyak MRI miyokardiyal ekstrasellüler volüm ölçümü, fibrozis, interstisyel ödem, proteinler, lipid ve demir birikimini doğru şekilde saptamaktadır. Özellikle sağ kaynaklı kalp yetmezliklerinin etiyojolojisinin belirlenmesinde altın standarttır⁽¹⁰⁾.

Demografik ve Klinik Özellikler:

Klinik çalışmaların sonuçlarına göre mid-range kalp yetersizliğinin prevalansı %14-24 arasında değişmektedir⁽¹¹⁾. Klinik özellikleri düşük EF'li kalp yetersizlikli hastalardan ziyade korunmuş EF'li kalp yetersizliği hastalarına benzemektedir. Kadınlarda ve hipertansiyonu olan hastalarda daha sık görülmektedir⁽¹²⁾.

Biyobelirteçler:

Natriüretik peptidler kalp yetersizliği tanısının ekartasyonunda ve prognostik belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte seviyeleri düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde en yüksek iken, mid-range hastalarda daha düşük ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde en alt seviyededir⁽¹³⁾.

Komorbiditeler:

Koroner arter hastalığı hem mid-range hem de düşük EF'li kalp yetersizliğinde önde gelen etiyojodir⁽¹⁴⁾. Korunmuş EF'li hastalar ile karşılaştırıldığında diyabet, anemi, atrial fibrilasyon, akciğer hastalığı ve kronik böbrek yetersizliği daha az sıklıkla görülmekle birlikte bu hastalıklar düşük EF'li hastalar ile karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir⁽¹⁵⁾. Kronik böbrek yetersizliği her üç grubun mortalitesini arttırmaktadır⁽¹⁶⁾. Diyabet özellikle mid-range ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda mortaliteyi arttırmaktadır⁽¹⁷⁾. Atrial fibrilasyon ise tüm grupları sonlanım noktaları göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde eşit olarak etkilemektedir⁽¹⁸⁾.

Sonlanım Noktaları:

Avrupa Kardiyoloji Derneği uzun dönem takip çalışmasında mid-range kalp yetersizliği grubunda bir yıllık mortalite oranı %7.6 iken, düşük EF grubunda %8.8, korunmuş EF'li grupta ise oran %6.4 olarak saptanmıştır⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Bununla birlikte mid-range grupta (%2.6) hastane içi ölüm oranı düşük EF'li (%3.2) ve korunmuş EF'li (%3) hastalara oranla daha düşüktür⁽²¹⁾.

Tedavi Farklılıkları:

Özellikle EF>%45 olan hastalarda spironolakton hastaneye yatış oranını azaltmaktadır. Özellikle bu etkisini EF %45-50 arasında olan hastalarda belirgindir⁽²²⁾. Bu etkisi miyokardiyal fibrozisi azaltarak BNP de azalma ve fonksiyonel kapasitede artma ile göstermektedir⁽²³⁾. Olumsuz çalışmalar olmasına rağmen kandesartanın mid-range hastalarda değerlendirildiği çalışmada hospitalizasyon, mortalite, kardiyak nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir⁽²⁴⁻²⁵⁾. Beta blokerlerin etkinliği hala açık değildir. OPTIMIZE-HF çalışmasında beta blokerlerin etkinliği bu grupta gösterilememiştir. Subgrup analizlerinde özellikle koroner arter hastalığı bulunan mid-range hastalarda etkin olabileceği düşünülebilir⁽¹⁴⁾. Diüretiklerin kullanımı ise prognozu olumsuz etkilemektedir⁽²⁶⁾. Düşük EF'li hastalarda hastaneye yatışı azaltan digoksin bu grupta aynı etki görülmemektedir⁽²⁷⁾. Valsartan-Sacubitril kombinasyonunun korunmuş EF'li hastalarda

etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada EF>%45 olan hastalarda özellikle etkinliği yeterli değildir sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte kalp yetersizliğinde yeni bir tedavi alanı olan SGLT-2 inhibitörlerinin etkinliğini araştıran çalışmalar ise devam etmektedir. Cihaz tedavisinin gruplar arasında değerlendirilmesinde ise özellikle mid-range gruptaki etkinliği düşük EF'li hastalara göre fonksiyonel kapasite ve mortalite etkisi daha az görülmektedir⁽²⁸⁾.

Tartışma:

Kalp yetersizliği oldukça mortal seyreden ilerleyici bir süreç olmakla birlikte kesin tanısı kantitatif ölçümlerle ile yapılmaktadır. Bu sınıflama doğru tedavi verebilmek adına önemlidir. Sınıflama temel olarak 3 grupta yapılmaktadır. Bu gruplar EF ile keskin olarak ayrılmış olsada gruplar arasında geçişler kesin bir şekilde görülmektedir. Klinik pratiğimize son beş yıl içinde dahil olan mid-range grup geçiş grubu gibi görülmekte korunmuş veya düşük EF'li hastalara göre klinik ve tedaviye yanıt açısından farklılıklar göstermektedir. Mid-range kalp yetersizliği grubunun patofizyolojisi, mortalite, hastaneye yatış ve hangi tedavinin daha etkin olduğunu değerlendirebilmek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar:

- 1- Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 97-112.
- 2- 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-e239.
- 3- Packer M. The room where it happens: A skeptic's analysis of the new heart failure guidelines. *J Card Fail* 2016; 22: 726-730.
- 4- Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, Spinale FG, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-induced cardiomyopathies mechanisms, recognition, and management. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1714-1728.
- 5- Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1569-1573.
- 6- Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng TH, Tay WT, Braun OÖ. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017; 10: pii: e003875.
- 7- Nadruz W, West E, Santos M, Skali H, Goarke JD, Forman DE, Shah AM. Heart failure and midrange ejection fraction: implications of recovered ejection fraction for exercise tolerance and outcomes. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002826.
- 8- Mele D, Nardoza M, Ferrari R. Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage? *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 427-430.
- 9- Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G, Lam CS, Lund LH. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 306-317.
- 10- Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, Anderson L, Garbi M, Barberis V, Filardi PP, Gargiulo P, Zamorano JL, Lainscak M, Seferovic P, Ruschitzka F, Rosano GMC, Nihoyannopoulos P. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1615-1633.
- 11- Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, Pfisterer M, Brunner-la Rocca HP, TIME-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIMECHF). *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1586-1596.
- 12- Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014; 168: 721-730.
- 13- Savarese G, Hage C, Orsini N, Dahlström U, Perrone-Filardi P, Rosano GMC, Lund LH. Reductions in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are associated with lower mortality and heart failure hospitalization rates in patients with heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2016; 9: pii: e003105.
- 14- Koh AS, Tay WT, Teng TH, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1624-1634.
- 15- Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, Mills RMSL. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or = 55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1151-1156.
- 16- Löfman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1606-1614.
- 17- Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: characteristics and prognosis in preserved, midrange and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15: 494-503.
- 18- Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2017 Aug; 5: 565-574.
- 19- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA, TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37: 455-462.
- 20- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1574-1585.

- 21-Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 464–472.
- 22-Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–1392.
- 23-Xiang Y, Shi W, Li Z, Yang Y, Wang SY, Xiang R, Feng P, Wen L, Huang W. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14967.
- 24- Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray J, Solomon SD. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1230–1239.
- 25-Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray J, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
- 26- Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1258–1269.
- 27- Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1139–1145.
- 28- . Lupón J, Díez-Lopez C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, Gonzalez B, Santesmases J, Troya MI, Bayés-Genís A. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1615–1623.

Digoksin: Tamam mı ? Devam mı ?

Yazar

Dr. Mustafa Yenerçağ

Digoksin, atriyal fibrilasyon (AF) varlığında, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ADEİ), anjiotensin II reseptör blokerlerini (ARB), beta blokerleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ve diüretikleri içeren optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında önerilebilir⁽¹⁻²⁾. Mevcut randomize klinik araştırmalar digoksinin, klinik semptomları iyileştirdiğini ve KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarını düşürdüğünü ancak sağkalımı iyileştirmedeğini göstermiştir⁽³⁻⁸⁾.

Digoksinin KY hastalarında etkinliği ile ilgili yapılan Digitalis Investigation Group (DIG) çalışmasında, digoksin genel mortalite riskinde artış ile ilişkili bulunmadı. Aslında digoksin kullanımı, EF \leq % 45 olan KY hastalarında tüm nedenlere bağlı yeniden hastaneye yatış ve KY nedeniyle yeniden hastaneye yatış riskinin azalmasıyla ilişkilidir⁽⁹⁾. DIG çalışmasının alt grup analizinde (NYHA Sınıf III – IV semptomlar, EF $<$ % 25 veya kardiyotorasik oran $>$ % 55) digoksin, kronik KY hastalarında klinik olarak önemli kombine sonlanım noktalarından mortalite ve hastaneye yatışların sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir⁽⁹⁾.

Kayıt veritabanına veya retrospektif analize dayanan son çalışmalar, digoksin kullanımının DEF-KY hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Yakın zamanda Zhou ve arkadaşlarının yaptığı ulusal bazlı DEF-KY kayıt çalışmasında, digoksin kullanımının DEF-KY hastalarında artmış tüm nedenlere bağlı mortalite ve tüm nedenlere bağlı yeniden hastaneye yatışla ilişkili olduğunu saptadılar. Ek olarak, kılavuzların önerdiği tedaviden bağımsız olarak ve AF'si olan ve olmayan DEF-KY hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu gösterdiler⁽¹⁵⁾. Hemen hemen tüm bu çalışmalar, yeni kullanım endikasyonu alan farmakolojik ve cihaz tedavilerinin dahil olduğu modern KY tedavilerinin kullanımından önce gerçekleştirildiği unutulmamalıdır. Ayrıca 2021 ACC (American College of Cardiology) DEF-KY tedavisi optimizasyonun güncelleme raporunda digoksin tedavisine yer verilmemiştir⁽¹⁶⁾.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) olan hastalarda digoksin, tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde hiçbir etkiye sahip değildi, ancak kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışta azalmayönünde bir eğilim saptandı. Uzun süreli (4 yıllık) takipte ise kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmadığı gösterildi⁽¹⁷⁾. Yakın zamanda Lam ve ark yaptıkları çalışmada elde edilen bulgular, digoksinin KEF-KY hastalarında KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmadaki etkililiğine ilişkin kanıt bulunmadığını destekledi⁽¹⁸⁾. Bu sonuçlar KEF-KY hastalarında digoksin kullanımı önermemektedir.

Sonuç olarak; digoksinin KEF-KY ve DEF-KY hastalarında yapılan önceki çalışma sonuçlarına göre, bugünün klinik uygulamalarında “tamam mı ? devam mı ?” kararını vermek için yeni farmakolojik ve cihaz tedavilerinin bir arada değerlendirildiği randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Group ESCSD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
3. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 1982; 306: 699–705.
4. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 61: 371–375.
5. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, et al. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 677–683.
6. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955–962.
7. Packer M, Gheorghiane M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1–7.
8. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
9. Gheorghiane M, Patel K, Filippatos G, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 551–559.
10. Madelaire C, Schou M, Nelveg- Kristensen KE, et al. Use of digoxin and risk of death or readmission for heart failure and sinus rhythm: a nationwide propensity score matched study. *Int J Cardiol* 2016; 221: 944–950.
11. Al-Khateeb M, Qureshi WT, Odeh R, et al. The impact of digoxin on mortality in patients with chronic systolic heart failure: a propensity-matched cohort study. *Int J Cardiol* 2017; 228: 214–218.
12. Freeman JV, Yang J, Sung SH, et al. Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 525–533.
13. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Giamouzis G, et al. Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 90–97.
14. Konstantinou DM, Karvounis H, Giannakoulas G. Digoxin in heart failure with a reduced ejection fraction: a risk factor or a risk marker. *Cardiology* 2016; 134: 311–319.
15. Zhou J, Cao J, Jin X, et al; CN-HF investigators. Digoxin is associated with worse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020 Feb;7(1):138-146.
16. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan 4;S0735-1097(20)37867-0.
17. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation.* 2006;114:397-403
18. Lam PH, Packer M, Gill GS, et al. Digoxin Initiation and Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Med.* 2020 Oct;133(10):1187-1194. risk factor or a risk marker. *Cardiology* 2016; 134: 311–319.
15. Zhou J, Cao J, Jin X, et al; CN-HF investigators. Digoxin is associated with worse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020 Feb;7(1):138-146.
16. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan 4;S0735-1097(20)37867-0.
17. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation.* 2006;114:397-403
18. Lam PH, Packer M, Gill GS, et al. Digoxin Initiation and Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Med.* 2020 Oct;133(10):1187-1194.

Sacubitril / Valsartan ile 5 Yılı Geride Bırakırken...

Yazar

Dr. Özgür Kırbas

Giriş:

PARADIGM-HF çalışmasının New England Journal of Medicine'da yayınlanmasının ardından 5 yıldan fazla süre geçti. Stabil kalp yetersizliği olan hastalarda sacubitril / valsartan'ın enalapril'e göre mortalite ve hastaneye yatıştan oluşan primer son noktalarda üstünlüğünün gösterilmesi, kalp yetmezliği hastaları için yeni bir dönemin başlangıcı gibi kabul edildi. Maksimal RAS blokajı ve beta blokör tedavisine rağmen nefes darlığını tam anlamıyla geçiremediğimiz; diüretik tedavi ile bir fasit daire içinde dönüp durduğumuz ve bilindik bir sonu geciktirebilmek adına bütün silahlarımızı tükettiğimiz hastalarda sacubitril / valsartan'ın iyi bir tedavi seçeneği olduğunu bu beş yıl içinde görmüş ve izlemiş olduk.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaları için eskiye nazaran daha hızlı geçen bu beş yıl içinde; neprisin inhibitörünün nasıl çalıştığı ve moleküler düzeydeki etkileri, RAS blokörünün olduğu çoklu ilaç rejimlerine entegrasyonu, sadece stabil hastalarda değil hastaneye yatırılmış düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda taburculuk öncesi olumlu etkileri gibi pek çok konuda bilgi sahibi olduk. Yakın gelecekte ise akut miyokart enfarktüsü gibi başka hangi grup hastalar üzerinde olumlu etkileri olabileceği konusunda yeni bilgilere ulaşacağız.

Terapotik yararın olası mekanizmaları:

Sacubitril/valsartan, bir anjiyotensin reseptör blokerinin (valsartan) ve bir neprisin inhibitör ön ilacının (sacubitril) bir kombinasyonudur. AT1 reseptörüne bağlanmada valsartan, anjiyotensin II'nin vazokonstriktif, sodyum tutan ve pro-fibrotik ve pro-mitotik etkilerini zayıflatır. Neprisin, aktif natriüretik peptidler, adrenomedullin, endotelin, anjiyotensin II ve madde P gibi çeşitli vazoaktif peptitlerin parçalanmasından sorumludur. Sacubitrilat neprisin aktivitesini inhibe eder, böylece bu peptitlerin endojen seviyelerini yükseltir, bu da artmış vazodilatasyon, natriürez ve diürez ile birlikte kardiyak fibroz ve hipertrofide bir azalma ile sonuçlanır.

PARADIGM-HF çalışmasında, enalapril ile karşılaştırıldığında Sacubitril / valsartan kombinasyonu B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve üriner guanosin monofosfat (cGMP) düzeylerinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Ancak tedavi başlanan hastalarda BNP düzeyinde orta derecede bir artış gözlenmektedir. Aksine son zamanlarda yapılan biyobelirteç tabanlı çalışmalarda neprisin A-tipi natriüretik peptide daha yüksek afinite gösterdiği ve hastalarda tedavi sonrasında ANP düzeylerinin belirgin yükseldiği gösterilmiştir. PARADIGM-HF çalışmasında gösterilen klinik faydanın aslında ANP ve diğer neprisin substratları üzerinden olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca Sacubitril / valsartan kombinasyonu alan hastalarda, neprisin enzimin doğrudan bir substratı olmayan N-terminal-pro B tipi natriüretik peptid (NT-pro BNP), troponin düzeylerinde ciddi bir azalma hem PARADIGM-HF hem de sonrasında yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Bu da kalp duvar stresi ve kardiyak yaralanmada azalmayı yansıtmaktadır. Buna ek olarak aldosteron, matriks metaloproteinaz (MMP) -9 gibi mediatörlerde

azalma ile profibroik hem de Prokollajen amino-terminal propeptit tipleri I (PINP) ve III (PIIINP) azalması ile kollajen senteziin düşmesi PARADIGM-HF çalışmasında gösterilmiştir. Ancak Neprilisin inhibisyonunun hücre dışı matriks homeostazı üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olup olmadığı veya bu profibrotik faydaların hemodinamik iyileşmeyi yansıtır yansıtmadığı belirsizdir. Yakında sonuçları açıklanacak PROVE-HF (Kalp Yetmezliği için Sacubitril / Valsartan Tedavisi Sırasında Biyobelirteçler, Semptom İyileştirme ve Ventriküler Yeniden Modellemenin Prospektif Çalışması) çalışmasının sonuçları sakubitril / valsartan kombinasyon tedavisinin mekanik etkileri konusunda önemli bilgiler sağlayacaktır.

Dikkat çekici bir diğer nokta sakubitril / valsartan kombinasyonunun PARADIGM-HF yayınlanmasından önce korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) hastalarda tek başına valsartan ile faz II PARAMOUNT çalışmasında karşılaştırılmış olmasıdır. Burada tedavinin 36. Haftasında değerlendirildiğinde sol atriyum volüm ve hacminde belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bu bilgiyi destekleyici şekilde; prelinik akut miyokart infarktüsü ve kalp yetmezliği modelleri ile randomize olmayan gözlemsel çalışmalarda neprilisin inhibisyonunun olumsuz ventrikül yeniden şekillenme üzerine yararlı etkisi gösterilmiştir. Buna ek olarak, hafif-orta düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarının aortik stifness açısından enalapril ile sakubitril / valsartan kombinasyonuna randomize edildiği EVALUATE HF çalışmasında, iki grup arasında aortik stifness açısından bir fark bulunamasa da sekonder sonlanım noktaları olan sol ventrikül ve atriyum volümleri sakubitril / valsartan grubunda belirgin derecede düşük bulunmuştur. Neprilisin inhibisyonunun olumsuz ventriküler şekillenme üzerine yararlı etkileri gösteren son beş yıl içinde yapılmış bu çalışmalardan başka şuanda kayıtları devam eden akut miyokart infarktüsü sonrası kalp yetmezliği olaylarının azaltılmasında ACE inhibisyonuna karşı sakubitril / valsartanın üstünlüğünü araştıran PARADISE MI ve asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu ve miyokart enfarktüsü öyküsü olan hastalarda sakubitril / valsartanı valsartan ile karşılaştıran randomize, kardiyak manyetik rezonans temelli çalışma, RECOVER-LV MI çalışmaları sonucunda neprilisin inhibisyonunun yeniden şekillenme üzerine etkisi hakkında yeni veriler sağlanacaktır.

Öngörülebilir klinik faydalar:

PARADIGM-HF'den alınan takip verilerinden yararlanarak yapılan değerlendirmede, 55 ve 65 yaşlarında sakubitril / valsartana randomize edilen hastaların enalapril ile karşılaştırıldığında 1,4 yıllık ortalama sağkalım yararına sahip oldukları tahmin edilmiştir. ABD popülasyonunda benzer etkilere yol açacağı varsayıldığında ACE inhibitörü / ARB tedavisinden sakubitril / valsartana geçmek yıllık 28000'den fazla ölümü önleyebilir.

HFpEF hastalarında bir diğer hedef klinikte kötüleşmeye bağlı tekrarlayan hastaneye yatışları azaltmaktır. Hatta dekompanze kalp yetmezliği tedavisi sonrası 30 gün içinde yeniden hospitalizasyon ABD' de kötü klinik uygulama ile ilişkilendirilir ve mali cezalara bile yol açabilir. İşte sakubitril / valsartan tedavisi alanlarda enalapril ile karşılaştırıldığında hem kalp yetmezliği için yatış gerektiren tekrarlayan olaylar hem de kardiyovasküler ölümü de içeren kombine sonlanım noktası daha düşüktür. Daha da dikkat çekici olarak sakubitril / valsartan tedavisi alanlarda; kliniğin kötüleşmesine bağlı hastane yatışı gerekse dahi bunların yoğun bakıma yatış oranlarının daha az olduğu hatta pozitif inotrop ihtiyacının bu hastalarda belirgin azaldığı gösterilmiştir.

Yine PARADIGM-HF'den alınan verilere göre sakubitril / valsartan tedavisinin yaşam kalitesini iyileştirdiği gözlenmiştir. Spesifik olarak, Kansas City Kardiyomiyopati anketine (KCCQ) göre yapılan değerlendirmede hem kalp yetmezliğine bağlı semptomlarda hem de fiziksel kısıtlamalarda azalma sağlandığı; hatta bireysel yapılan incelemelerde bu olumlu etkisinin neredeyse testin bütün parametrelerinde görüldüğü ortaya konmuştur.

Sacubitril / Valsartan'ın Güvenliği:

PARADIGM-HF çalışmasının göze çarpan noktalarından biri, sakubitril/valsartan tedavisinin olumlu sonuçlarının tüm yaş gruplarında, ırk ayrımı göstermeden, hatta HFrEF etiyojisine bağlı olmadan izlenmesidir. Ayrıca veriler tedavi başlamadan önceki hasta stabilitesinin HFrEF hastalarının neprisilin inhibisyonunun olumlu etkilerinden faydalanmak için bir engel olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca sakubitril / valsartan tedavisinin diyabetik hastalarda HbA1c'yi enalapril'e göre daha çok azalttığı ve hastaların insülin ya da oral antidiyabetik ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiştir. Unutulmamalıdır ki HFrEF hastalarının önemli bir kısmı diyabetiktir.

Ayaktan takip edilen ya da hastanede yatan HFrEF olup sistolik kan basıncı > 100 mmHg olan hastalar sakubitril / valsartan tedavisi için potansiyel adaylardır. İleri kalp yetmezliği hastalarında güvenirliliği ve etkinliği hala devam eden HFN-LIFE çalışmasında incelenmektedir.

Amerika ve Avrupa klavuzlarında hastanın aldığı diğer ilaçların (Beta blokör, MRA gibi) optimizasyonu konusunda çeşitli farklılıklar olsa da sakubitril / valsartan etkinliğinin hastanın aldığı diğer ilaçlardan etkilenmediği hatta kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan ilaçlarla birlikte uygulanmasının yaşam süresini daha da uzatacağı görülmektedir. Ayrıca hastanın önceden aldığı diüretik tedavi ihtiyacında azalma olduğu PARADIGM-HF çalışmasında gösterilmiştir.

PARADIGM-HF çalışmasında çoğu hasta NYHA sınıf II olarak alınmıştır ve özellikle dekompanze kalp yetmezliği hastaları çalışmanın dışında tutulmuştur. Bu hasta grubu, akut kalp yetmezliğinden stabilize edilen 881 hastada PIONEER-HF çalışmasında enalapril'e karşı sakubitril / valsartan tedavisi olarak incelenmiştir. HFrEF'in akut dekompanzasyonundan stabilize edilen hastanede yatan hastalarda, bir neprisilin inhibitörünün bir RAS antagonistine eklenmesinin tek başına standart tedaviye kıyasla güvenli ve etkili olduğunu gösterilmiştir.

Güvenlik noktasında unutulmaması gereken sakubitril / valsartan tedavisinin semptomatik hipotansiyona yol açabileceğidir. Ancak PARADIGM-HF çalışmasında semptomatik hipotansiyon gelişimi çalışma kolları arasında ilacı kesmede anlamlı bir farka neden olmadı. Dahası Hipotansiyon nedeniyle doz artımı yapılamayan hastalarda bile yüksek doz alanlarla benzer yararın olduğu gösterildi.

Sonuç:

Geride bıraktığımız 5 yıl, sakubitril / valsartan kombinasyonun, HFrEF'li hastalarda yaşam kalitesini ve sağ kalımı arttıran ve tekrarlayan hastaneye yatışı azaltan etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu göstermiştir. Önümüzdeki yıllarda sonuçları açıklanacak randomize çalışmalar ile sakubitril / valsartan kombinasyonun uygulama endikasyonlarının daha da yaygınlaşmasını beklemek şaşırtıcı olmayacaktır.

Kaynaklar

1. Kieran F et al. Neprisilin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. J Am Coll Cardiol HF 2020;8:800-10
2. Murray M et al. Angiotensin-neprisilin inhibition versus enalapril in heart failure.. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004
3. Watcher R et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019 Aug;21(8):998-1007.
4. Myhre P et al. Sakubitril / valsartan ile tedavi sırasında B tipi natriüretik peptid: PARADIGM-HF denemesi J Am Coll Cardiol, 73 (2019):1264-1272
5. Anuzzi L et al. Association of change in n-terminal pro-b-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA, 322 (2019), pp. 1085 - 1095
6. Desai AS et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure with reduced ejection fraction JAMA, 322 (2019), pp. 1077 - 1084
7. Claggett, M. Packer, J.J.V. McMurray, et al. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan. N Engl J Med, 373 (2015), pp. 2289 - 2290
8. Srivastava PK. Estimated 5-year number needed to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with angiotensin receptor-neprisilin inhibition vs standard therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA Cardiol, 3 (2018), pp. 1226 - 1231

Gökte Ararken...: SGLT-2 İnhibitörleri

Yazar

Dr. Veysel Özgür Barış

Giriş:

Kalp yetersizliği; gelişen kardiyovasküler farmakoloji ve girişimlere rağmen hala yüksek mortalite ve morbidite oranları ile seyretmektedir. Bu nedenle kalp yetersizliğinde yeni tedavi modalitelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Diyabet; kendisinin getirdiği artmış kardiyovasküler riski yanında, tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler risk ile de ilişkili olması nedeniyle kardiyak sonlanımlar için ayrı bir önem teşkil etmektedir. Antidiyabetik tedavi seçeneklerinden insülin ve metformin'in kalp yetersizliği seyrinde büyük etkileri olmamasına rağmen, tiazolodindionların ödem ve kalp yetersizliği riskini artırdıkları gösterilmiştir^[1]. Bu nedenle yeni antidiyabetik ilaçların kardiyovasküler açıdan güvenli olması gerekliliği ortaya çıkmıştır. SGLT inhibitörlerinin güvenlik çalışmalarında kardiyovasküler olumlu etkilerinin görülmesi yeni bir ilgi odağı oluşturmuştur.

SGLT ve inhibisyonu:

Böbreklerde glikoz geri Emilimi; proksimal tübülüslerde sodyum-glukoz ko transporter (SGLT) ile sekonder aktif taşıma ile gerçekleşmektedir. Glikoz geri Emiliminin %90'ı proksimal tübülüslerin proksimal segmentinde (S1) düşük affiniteli, yüksek kapasiteli SGLT-2 tarafından gerçekleştirilmektedir^[2]. Proksimal tübülüsün distal segmentleri (S2 ve S3) ile barsaklardan glikoz Emilimi ise temel olarak SGLT-1 ile gerçekleşmektedir. Glikoz Emiliminde görev alan bu taşıyıcıları hedefleyen moleküller önceden beri diyabet tedavisinde araştırılmıştır. Florhizin, ilk kullanılan SGLT inhibitörüdür. SGLT-1 ve 2'yi non-selektif olarak bloke etmektedir. SGLT-1 inhibisyonu ile glukoz-galaktoz malabsorbsiyon sendromuna yol açmaktadır ve bu nedenle klinik kullanımı kısıtlanmıştır^[3]. Empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin Tip 2 DM tedavisinde kullanılan SGLT-2'nin selektif inhibitörü sotagliflozin ise SGLT 1 ve 2 inhibitörüdür^[4]. Proksimal tübülüsden SGLT inhibisyonu ile glikoz Emilimini inhibe ederek antidiyabetik etkilerini göstermektedirler^[5].

Güvenilirlik Çalışmaları:

Empagliflozin'in kardiyovasküler güvenliliğini araştırmak için yapılan EMPA-REG OUTCOME çalışmasında kardiyovasküler hastalığa sahip 7020 Tip 2 diyabet hastası plasebo ve empagliflozin kollarına ayrılarak ortanca 3,2 yıl boyunca takip edilmiştir^[6]. Çalışmanın birincil sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan myokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme kombinasyonu olarak kabul edilmiştir. Birincil sonlanım noktasında empagliflozin grubunda %14 oranında daha az izlenirken, kardiyovasküler ölümden %38, tüm nedenlere bağlı ölümden %32 ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda %35 rölatif risk azalması sağlamıştır^[6]. Ölümcül olmayan myokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Canagliflozin'in kardiyovasküler güvenliliğini araştırmak için yapılan CANVAS çalışmasında da kalp yetersizliği açısından yüksek riskli Tip 2 diyabet hastalarında plaseboya göre canagliflozin kolunda birincil sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan myokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme kombinasyonunda

belirgin düşüş izlenmiştir^[7] Bu çalışmada kardiyovasküler ölümden, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmese de Canafliglozin kolunda kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlarda belirgin azalma izlenmiştir^[7].

Dapagliflozinin kardiyovasküler güvenliliğini araştırmak için yapılan DECLARE TIMI 58 çalışmasında ise kardiyovasküler açıdan orta riskli Tip 2 diyabet hastalarında plaseboya göre dapagliflozinin birincil sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme kombinasyonunda non-inferior olduğu^[8] izlenmiştir. Bu çalışmada kardiyovasküler ölümden, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmese de dapagliflozin kolunda kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlarda belirgin azalma izlenmiştir [8]. En son tanıştığımız selektif SGLT-2 inhibitörü olan Ertugliflozin'in kardiyovasküler güvenliliğini araştırmak için yapılan VERTIS-CV çalışmasında ise yüksek kardiyovasküler hastalığa sahip Tip 2 diyabet hastalarında plaseboya göre Ertugliflozin'in birincil sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme kombinasyonunda non-inferior olduğu görülmüştür^[9]. Bu çalışmada kardiyovasküler ölümden, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmese de Ertugliflozin kolunda kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlarda belirgin düşüş izlenmiştir^[9].

Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve inme açısından SGLT-2 inhibitörlerinin plaseboya üstün olmaması; bu olumlu etkilerinin antidiyabetik ve dolayısıyla antiaterojenik etkilerinden bağımsız olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca diyabet tedavisinde kullanılan birçok ajanın aterogenezi önlediği halde kardiyovasküler mortaliteyi önleyemediği zaten bilinmektedir^[1]. Ayrıca bu çalışmaların dizaynına bakıldığında çalışma popülasyonlarının orta-yüksek kardiyovasküler riske sahip olan Tip 2 DM hastalarından oluştuğu ve kalp yetersizliği hastalarının küçük bir kesimi oluşturduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda SGLT-2 inhibisyonunun kalp yetersizliği nedeniyle yatış ve ölümü önlediği göz önüne alınırsa yüksek riskli bireylerde bu ilaç grubunun kalp yetersizliğine gidişatı engelleyerek klinik fayda sağladığı sonucuna varılmaktadır^[10].

Kalp yetersizliği çalışmaları:

Dapagliflozin'in düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastaları üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla DAPA-HF çalışması yapılmıştır^[11]. Tip2 diyabet tanısı olan veya olmayan kalp yetersizliği hastalarının dahil edildiği bu çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozinin tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları içeren belirgin derecede azalttığı saptanmıştır^[11].

Empagliflozinin kalp yetersizliği hastaları üzerindeki etkilerini gösterebilmek için EMPEROR- Reduced çalışması yapılmıştır^[12]. Tip2 diyabet tanısı olan veya olmayan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarının dahil edildiği bu çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında EMPA'nın kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları içeren birincil sonlanım noktasında %25 risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Bu iki çalışmayı içeren metaanalizde SGLT-2 inhibisyonunun kalp yetersizliği hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları belirgin derecede azalttığı ortaya konulmuştur^[13].

SGLT 1 ve 2 inhibisyonu yapan Sotagliflozin'in diabetik dekompanze kalp yetersizliği hastalarında taburculuk sırasında verilmesinin özellikle kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları belirgin azalttığı SOLOIST- WHF çalışmasında görülmüştür^[14].

EMPA-TROPISM çalışmasında da diabetik olmayan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında empagliflozinin placeboya göre sol ventrikül sistol ve diastol sonu çapları azalttığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırdığı ve 6 dakikalık yürüme testinde egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir^[15]. Fakat şu ana kadar yapılan çalışmalarda empagliflozinin sol ventrikül strain parametrelerine olumlu etkisi henüz saptanmamıştır^[16]. Ayrıca empagliflozinin düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında pulmoner kapiller uç basıncı azalttığı izlenmiştir^[17].

Düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında etkisi kanıtlanmasına rağmen henüz korunmuş EF'li kalp yetersizliği hastalarını dahil eden büyük çalışma mevcut değildir. empagliflozinin ve dapagliflozinin korunmuş EF'li kalp yetersizliği hastalarındaki etkisini araştırmak için EMPEROR-Preserved ve DELIVER çalışmaları yapılmakta olup, sonuçları 2021 yılında beklenmektedir^[18].

Bu faz 3 çalışmalarının yanında gerçek yaşam verileri de SGLT-2 inhibitörlerinin kalp yetersizliğine bağlı yatışları ve tüm nedenlere bağlı ölümleri önlediğini göstermektedir^[19].

Kardiyovasküler Koruma mekanizmaları:

Memeli miyosit hücrelerinde SGLT-2 reseptörlerinin bulunmaması SGLT-2 inhibitörlerinin bu olumlu kardiyovasküler etkilerini başka yollar üzerinden yapabileceğini kuvvetle düşündürmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olumlu etkilerinin fizyopatolojisini açıklayabilmek için temel birkaç mekanizma öne sürülmektedir. Bu ilaç grubunun; SGLT-2 inhibisyonu haricinde kardiyak sodyum – hidrojen değiştirici aktivitesini inhibe etmesi bu konuda ileri sürülmüş ilk mekanizmadır. Bu sayede sitozolik sodyum ve kalsiyum miktarını azalttığını, mitokondriyal kalsiyum miktarını artırdığını^[20], sitozolik kalsiyum regülasyonunu sağladığı^[21], QTc mesafesini kısalttığı^[22] gösterilmiştir.

İkinci mekanizma olarak; SGLT inhibitörlerinin; PGCF-1 α ve AMPK upregülasyonu sayesinde mitokondriyal biyogenezdeki artış ve non-infarkte myokard alanının daha etkin enerji üretip kasıldığı öne sürülmüştür^[23],^[24]. Ayrıca sarkoplazmik retikülüm dejenerasyonunun önlenmesi yetmezlikteki kalbin temel enerji deposu olarak kullandığı keton cisimciklerini artırarak miyokardı desteklemesi öne sürülen diğer mekanizmalardır^[25],^[26].

Tedavi Endikasyonları:

SGLT inhibitörleri Tip 2 diyabet tedavisinde Amerikan Diabet Derneği tarafından standart metformin tedavisine ek olarak önerilmektedir^[27]. Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları ise, olumlu kardiyovasküler etkilerinden dolayı, öncelikle empagliflozin olmak üzere SGLT inhibitörlerini kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda Tip 2 diyabet tedavisinde ilk seçenek olarak önermektedir^[28]. Önümüzdeki yıllarda kalp yetersizliği kılavuzlarının yenilenmesi ile SGLT inhibitörlerinin kalp yetersizliği tedavisinde önerileceğini beklemekteyiz.

Kaynaklar

1. Fitchett, D.H., J.A. Udell, and S.E. Inzucchi, Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(1): p. 43-53.
2. Hummel, C.S., et al., Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011. 300(1): p. C14-21.
3. Ehrenkranz, J.R., et al., Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005. 21(1): p. 31-8.
4. Seman, L., et al., Empagliflozin (BI 10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2013. 2(2): p. 152-61.
5. Isaji, M., Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs*, 2007. 8(4): p. 285-92.
6. Zinman, B., et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015. 373(22): p. 2117-28.
7. Neal, B., et al., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017. 377(7): p. 644-657.

8. Wiviott, S.D., et al., Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019. 380(4): p. 347-357.
9. Cannon, C.P., et al., Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1425-1435.
10. Lytvyn, Y., et al., Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*, 2017. 136(17): p. 1643-1658.
11. McMurray, J.J.V., et al., Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019. 381(21): p. 1995-2008.
12. Packer, M., et al., Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020.
13. Zannad, F., et al., SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020. 396(10254): p. 819-829.
14. Bhatt, D.L., et al., Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020.
15. Santos-Gallego, C.G., et al., Randomized Trial of Empagliflozin in Non-Diabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2020.
16. Lee, M.M.Y., et al., Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*, 2020.
17. Omar, M., et al., Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2020. 76(23): p. 2740-2751.
18. Anker, S.D., et al., Baseline Characteristics of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail*, 2020.
19. Kosiborod, M., et al., Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*, 2017. 136(3): p. 249-259.
20. Baartscheer, A., et al., Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*, 2017. 60(3): p. 568-573.
21. Lee, T.I., et al., Empagliflozin Attenuates Myocardial Sodium and Calcium Dysregulation and Reverses Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(7).
22. Baris, V.O., et al., Empagliflozin significantly attenuates sotalol-induced QTc prolongation in rats. *Kardiol Pol*, 2020.
23. Yurista, S.R., et al., Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*, 2019. 21(7): p. 862-873.
24. Santos-Gallego, C.G., et al., Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 73(15): p. 1931-1944.
25. Zhou, H., et al., Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol*, 2018. 15: p. 335-346.
26. Zhou, Y. and W. Wu, The Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Empagliflozin, Protects against Diabetic Cardiomyopathy by Inhibition of the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Cell Physiol Biochem*, 2017. 41(6): p. 2503-2512.
27. American Diabetes, A., 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 2020. 43(Suppl 1): p. S98-S110.
28. Cosentino, F., et al., 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2019.

Halen Yeni İlaçlara İhtiyacımız Var: Vericiguat

Yazarlar

Dr. Berkay Ekici
Dr. Mesut Demir

Giriş:

Endotel hücreleri kardiyovasküler verenal sistemlerin çeşitli durumlara uyum sağlamasında önemli yere sahiptir. Endotel hücrelerincelinalınan nitrik oksit (NO), guanilatsiklazı stimule ederek, siklik guanozin monofosfat (sGMP) oluşumunu artırır. Bu olaylar neticesinde hücre içi kalsiyum miktarı düşer ve sonuçta vazodilatasyon meydana gelir. Kalp yetersizliği (KY) sürecinde NO miktarında hem üretimde azalma hem de yıkımda artmadan dolayı azalma olur. Bu durum sGMP miktarında azalmaya sebep olarak, vasküler tonusta artmaya neden olur. Bütün bu olaylar, KY'nde artmış sempatik aktivite ve inflamasyonun olumsuz etkilerinin tetiklenmesine katkıda bulunur. Son zamanlarda KY tedavisinde farklı yolları etkileyen ve potansiyel yeni tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkan birtakım moleküller literatürde bildirilmektedirler⁽¹⁾.

İlerlemiş düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında yeni bir oral çözünebilir guanilat siklaz stimülatörü olan ve günde 1 kez kullanılan vericiguatın, optimal doz ve toleransını değerlendirmek için yapılmış SOCRATES-REDUCED çalışmasının birincil analizlerinde 12 haftalık NT-proBNP düzeylerindeki değişim açısından vericiguat gruplarıyla plasebo arasında anlamlı bir fark bulunamamışken ($p=0.15$); ikincil analizlerde vericiguatın yüksek dozlarının NT-proBNP'yi anlamlı düzeyde azalttığı tespit edilmişti ($p<0.02$)⁽²⁾. Vericiguatın, son 6 ay içerisinde hastaneye kötüleşen kalp yetersizliği nedeni ile yatırılmış veya son 3 ay içerisinde intravenöz diüretik tedavisi almış DEF-KY hastalarda etkililiğinin ve güvenliliğinin araştırıldığı VICTORIA çalışması, Mayıs 2020 tarihinde kalp yetersizliği literatürüne yeni bir nefes olarak girmiştir. Çalışmaya ayrıca eGFR değeri 15 mL/dak/ 1.73 m² ve üzeri ortalama NT-proBNP değeri 2816 pg/mL olan yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalar dahil edilmiştir. Bu faz 3, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, kronik kalp yetmezliği olan (EF < %45) 5050 hasta (New York Kalp Derneği sınıf II, III veya IV) vericiguat (kılavuz temelli tıbbi tedaviye ek olarak hedef doz, günde bir kez 10 mg) veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir (Tablo-1). Ortanca 10.8 ay boyunca, vericiguat grubundaki hastaların % 35.5'inde ve plasebo grubundaki % 38.5'inde (risk oranı, 0.90; % 95 güven aralığı) KV ölüm veya ilk KY nedeni yatışa kadar geçen süreden oluşan primer sonlanım olayı meydana geldiği bildirilmiştir (Figür-1) (CI: 0.82 ila 0.98; $P = 0.02$). Vericiguat grubundaki %27.4 ve plasebo grubundaki % 29.6 hastada kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış meydana geldiği rapor edilmiştir (risk oranı, 0.90; % 95 GA, 0.81 ila 1.00; $p=0.048$). Yine, vericiguat grubunda %16.4 ve plasebo grubunda %17.5 hastada kardiyovasküler nedenlerden ölüm olduğu gözlenmiştir (risk oranı, 0.93; % 95 GA, 0.81 ila 1.06). Herhangi bir nedenden kaynaklanan ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan bileşen son nokta, vericiguat grubunda (% 37.9), plasebo grubuna (% 40.9) göre daha az rastlanmıştır (Figür-2) (risk oranı, 0.90; % 95 GA, 0.83-0.98; $p=0.02$)⁽³⁾. Vericiguatın plaseboya kıyasla primer birleşik sonlanım noktası üzerindeki tedavi etkisi, özellikle NT-proBNP düzeyi ≤ 8000 pg/mL olan hastalarda daha belirgin olduğu (VICTORIA popülasyonununun %86'sı) ve özellikle NT-proBNP düzeyi ≤ 4000 pg/mL olan

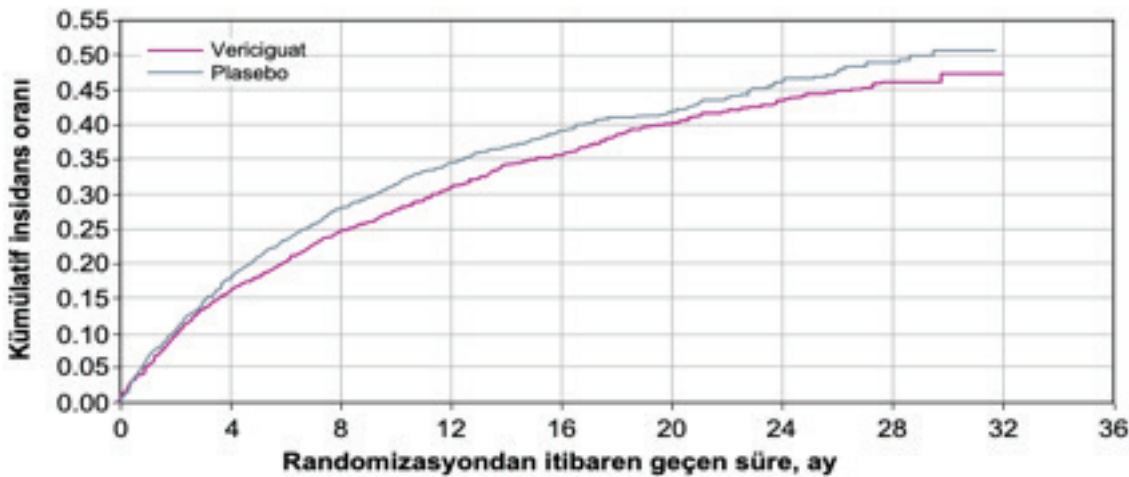
hastalarda bu etkinin daha güçlü (VICTORIA popülasyonununun %65'i) bir şekilde meydana geldiği de bildirilmiştir (Figür-3).

Vericiguatın plasebo ile benzer bir yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir. 10 mg/gün tek doz vericiguat hastalar tarafından çalışma süresince iyi tolere edilmiştir. Kullanımında meydana gelebilecek semptomatik hipotansiyon açısından plasebo gruplarından istatistiki olarak farklı olmadığı rapor edilmiştir (sırasıyla %9.1 - %7.9; p= 0.12). Yine bildirilen yan etkiler arasında senkop oranlarında da vericiguat ve plasebo arasında fark bildirilmemiştir (sırasıyla, % 4.0-% 3.5; p =0.30) (3). Böbrek fonksiyonları ve elektrolit dengesi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi gözlenmemiştir

Tablo-1 VICTORIA çalışmasındaki hastaların başlangıç özellikleri

Başlangıç özelliği	VICTORIA (N=5050)
Tarama sırasında EF (%), ortalama (SS)	28,9 (8.3)
Başlangıçtaki NYHA sınıfı, n (%)	
N	5046
II	2975 (59.0)
III	2003 (39.7)
IV	66 (1.3)
Başlangıç eGFR kategorisi (ml/dak/1.73 m ²), n (%)	
N	4959
≤30	506 (10.2)
>30 ila ≤60	2118 (42.7)
>60	2335 (47.1)

(Ref:3'e göre uyarlanmıştır)



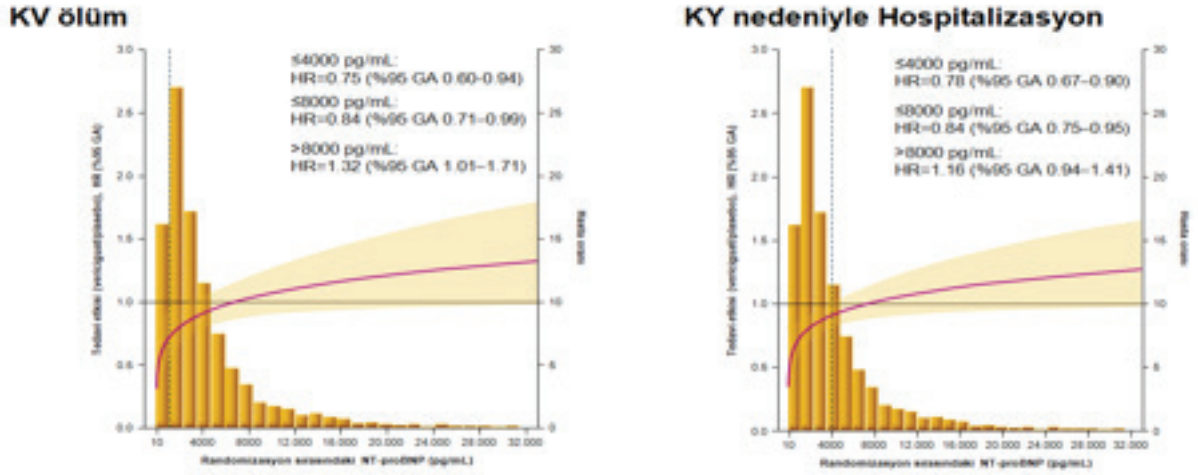
Figür-1

Vericiguat ile KV ölüm veya ilk KY nedenli yatışa kadar geçen süre birleşik sonlanımda %4.2 mutlak risk azalması



Figür-2

Vericiguat ile tüm nedenlere bağlı mortalite veya ilk KY nedeni yatışakadar geçen süre birleşik sonlanımda %4.2 mutlak risk azalması sağlanmıştır. (Ref:3'egöre uyarlanmıştır)



Figür-3

Farklı NT-ProBNP düzeylerinde Vericiguatın KV Ölüm ve KY nedeni ile Hospitalizasyon Üzerine Etkisi. (Ref: 4'de göre uyarlanmıştır)

Tartışma:

Bu çalışma ile, yüksek riskli kalp yetmezliği olan hastalar arasında, kardiyovasküler nedenlerden ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış insidansı, vericiguat alan hastalarda plasebo alanlara göre daha düşük olduğu bildirildi. Vericiguatın tüm nedenli ve kardiyovasküler ölümler ile kalp yetersizliği nedeni hastaneye yatışlarda göstermiş olduğu azalma, KY tedavisinde yeni bir umut olmuştur. Özellikle, çalışma popülasyonunun %41' inin fonksiyonel sınıf III-IV hastalardan oluşmasına rağmen bu sonuçların elde edilmesi; düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında gerçek yaşam deneyiminde daha olumlu sonuçlar açısından ümit vericidir. NNT değerinin (n=24) diğer yeni kalp yetersizliği moleküllerinden düşük olması da ilgi çekicidir⁽³⁾. Bu konularda daha detaylı bilgi edinebilmek için geniş ölçekli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özet olarak:

Önceden kötüleşen bir kalp yetersizliği olayı yaşayan ve hastaneye yatırılan, semptomatik kronik kalp yetersizliği hastalarında kılavuzda belirtilen tıbbi tedavilerin kullanılmasına rağmen mortalite ve morbiditenin arttığı bilinmektedir. Bu hasta grubunda yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda bir takım yeni kalp yetersizliği ilaçları bu konuda tedavi protokolleri içerisine girmiştir. Bunlar içerisinde Vericiguat mortalite faydası ve kalp yetersizliği yatışlarını azaltması nedeni ile yeni bir umut olmuştur.

Kaynaklar

1. Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011;123:2263-73.
2. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CS, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRA-TES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 2015; 314: 2251-62.
3. Armstrong PW, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382:1883-1893, DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
4. Ezekowitz et al. NT-proBNP and Outcomes in VICTORIA. *Jacc: Heart Failure* Vol. 8, No. 11, 2020

Kardiyak Miyozin Aktivatörü Olan Omecamtiv Mecarbil'de Son Durum

Yazar

Dr. Mehdi Zoghi

Dünden Bugüne İnotropik Tedavi:

“İnotrop” kelimesi Yunanca inos (lif) ve trope (dönme veya hareket etme) kelimelerinden türetilmiş ve kalp kasılmalarının gücünü artıran tedavileri tanımlamaktadır. Söz konusu düşük debili sistolik kalp yetersizliği (HFrEF) olunca, birincil sorun kardiyak kontraktilitede azalma olmaktadır ve sanki pozitif inotropik özelliği olan ilaçların başlıca tedavi seçeneklerinden biri olmasını elzem kılmaktadır. Ancak bugüne kadar “Evdeki Hesap Çarşıya Uymaz” deyimini çağrıştıran bir durumla karşı karşıya idik. Keşfinden iki yüz yılı aşkın zaman geçmesine rağmen ne oral digoksin ne de 1975'ten beri kullanılan intravenöz dobutamin ve sonrasındakiler hedefleri karşılayamadı.

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin Kalp Yetersizliği rehberi digoksin'in semptomatik HFrEF'li sinüs ritmindeki hastalarda tedavi algoritmasının en sonunda ve ancak beta-bloker tedavisi alanlarda hastaneye yatışları azaltmak için düşünülebileceğini ifade etmektedir. Diğer pozitif inotropik ajanları (dobutamin, dopamin, levosimendan, fosfodiesteraz -3 inhibitörü) ise kısa süreli infüzyon şeklinde hipotansiyonu (SKB <90 mmHg) ve / veya hipoperfüzyon semptom ve bulguları olan hastalarda kardiyak debiyi ve kan basıncını arttırmak, periferik perfüzyonu iyileştirmek ve son organ fonksiyonlarını sürdürmek amacıyla sınıf II-b, kanıt düzeyi c, olarak önermektedir.

Omecamtiv Mecarbil: Yeni Sınıf İnotropik Ajan

İnotrop tedaviye yönelik girişimler ister istemez doğrudan aktin-miyozin kompleksine etki eden ajanların gelişmesine doğru yöneldi. Kontraksiyon gücünü hücre içi kalsiyumu arttırmak suretiyle arttıran ajanların kalp yetersizliği sonlanımları üzerinde olumlu etkisi olmadığı gibi mortaliteyi de arttırdığı bilinmektedir. Omecamtiv mecarbil, geleneksel inotropilerden farklı olarak kalın sarkomerik filamentin ana bileşeni olan miyozinin S1 alanına seçici olarak bağlanarak daha etkin ve uzun süreli bir aktin-miyozin etkileşimini sağlamaktadır. Böylelikle daha çok miyozin başı aktin ile etkileşime girebilmektedir. Bu kategori için sınıfının ilk ajanı olan omecamtiv mecarbil, kardiyak kontraktilite güç artışını sol ventrikül doluş basıncı veya hücre içi kalsiyumu arttırmadan gerçekleştirmektedir.

İlk çalışmaların LVEF, atım hacmi ve sistolik ejeksiyon zamanını arttırmasına yönelik verileri olumlu iken İntravenöz formunun 3 farklı dozu (115 ng/ml, 230 ng/ml, 310 ng/ml) ATOMIC-AHF çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldı. Sistolik kan basıncı plasebo (2.4 vs. 0.6 vs. 0.3 mm Hg, p = 0.0017) ve sistolik ejeksiyon zamanındaki iyileşme (46.4 vs. 26.9 vs. 16.6 vs. -6.7 msec, p < 0.0001) istatistiksel olarak anlamlı idi. Dispnenin düzelmesi ise 310 ng/ml dozunun kullanıldığı grupta plaseboya göre üstün bulundu. Faz 2, COSMIC-HF sonuçlarının da LVEF, atım hacmi (p=0.0217) ve sistolik ejeksiyon zamanında (p<0.0001) artışın yanı sıra NT-proBNP düzeylerinde anlamlı (p=0.0069) düşme saptandı. Bu çalışmaların hiç birinde başta aritmi olmak üzere yan etkiler plasebo grupları ile benzer bulunmuştur.

Bu yıl yayınlanan faz III, GALACTIC-HF çalışmasında ise 8,256 semptomatik LVEF'i \leq %35 ve optimal ilaç tedavisi altında olan sistolik kalp yetersizliği hastası omecamtiv mecarbil (n= 4,120) ve plaseboya (n=4,112) randomize edildi. Omecamtiv mecarbil grubundaki hastalara günde iki kez 25 mg, 37.5 mg veya 50 mg omecamtiv mecarbil verildi.

Tablo: GALACTIC-HF hastaların özellikleri

- Toplam hasta sayısı: 8,256
- Cinsiyet: %21 Kadın
- Ortalama yaş: 65 yıl
- Diyabet: %40
- Ortalama LVEF: %27
- ACE-İ, ARB, ARB: %87
- Beta-Bloker: %94
- MRA: %78
- ARNI: %20
- SGLT-inhibitörü: %2.5

Ortalama 21.8 aytakip edilen hastalarda birincil sonlanım noktası (kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğinden hastaneye başvuru) omecamtiv mecarbil alan grupta (%8) plaseboya göre daha az idi ($p = 0.03$).

Sonuç olarak, son yıllarda kalp yetersizliği alanındaki olumlu gelişmelerden biri, yeni bir pozitif inotrop grubu sayılan omecamtiv mecarbil'in gerek mortalite gerekse hastane yatışları üzerinde pozitif katkılarının olmasıdır. Keza FDA tarafından da onay (Hızlı Yol Yeterlilik, FTD) almıştır.

Kaynaklar

1. Tariq Ahmad, P Elliott Miller, Megan McCullough, Nihar R Desai, Ralph Riello, Mitchell Psocka, Michael Böhm, Larry A Allen, John R Teerlink, Giuseppe M C Rosano, Joann Lindenfeld. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. Eur J Heart Fail. 2019 Sep;21(9):1064-1078.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
3. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, Lee JH, Chen MM, Escandon RD, Elliott L, Bee R, Habibzadeh MR, Goldman JH, Schiller NB, Malik FI, Wolff AA. Dosedependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. Lancet 2011;378:667-675.
4. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al, on behalf of the ATOMIC-AHF Investigators. Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. J Am Coll Cardiol 2016;67:1444-55.
5. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al, on behalf of the COSMIC-HF Investigators. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2016;388:2895-2903.
6. "FDA Grants Fast Track Designation For Omecamtiv Mecarbil In Heart Failure" (Press release). AMGEN. May 8, 202.

Hangi Kalp Yetersizliği Hastasında ve Ne Zaman AF-Kateter Ablasyonu?

Yazar

Dr. Eyüp Özkan

Atrial fibrilasyon dünya çapında yetişkinlerde en sık görülen kardiyak aritmidir. AF' nun önemli morbidite ve mortalite ilişkisi nedeniyle; hastalara, toplum sağlığına ve sağlık ekonomisine büyük yük getirmektedir. Yetişkinlerde şu anda tahmin edilen AF prevalansı %2 ile %4 arasındadır ve genel popülasyonda artan yaşam süresi ve tanı konulmamış AF hastalarının saptanmasını sağlayacak dijital sağlık teknolojilerinin yoğunlaşması nedeniyle 2-3 kat artış beklenmektedir. Artan yaş belirgin bir AF risk faktörü olmasının yanında AF gelişimine ve ilerlemesine güçlü katkı sağlayan, hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği (KY), koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, obezite, obstrüktif uyku apnesi gibi modifiye edilebilir diğer risk faktörleridir. Tüm bunlar göze alındığında Avrupa toplumunda yaşam boyu AF riski 4 kişiden 1 kişiden, 3 kişiden 1 kişiye olarak revize edilmiştir.

AF-KY birlikteliği

AF ile KY birbirlerinin oluşumlarını kolaylaştırıp, birbirlerinin prognozunda kötüleşme yaptıkları için genellikle birlikte bulunurlar. KY hastalarında nörohormonal aktivasyon, basınç ve volüm yüküne bağlı atrial duvar geriliminde artış, elektriksel ve mekanik remodeling sonucunda kısalmış atrial refrakter period, uzamış atrial iletim zamanı, atrial repolarizasyon heterojenitesinde artış AF gelişiminde ve persiste etmesinde önemli rol oynamaktadır. Buna karşılık olarak AF de düzensiz ventrikül kontraksiyonu, yüksek ventrikül hızı olmaksızın bile ventrikül disfonksiyonuna yol açabilmektedir. A-V senkronizasyonun kaybı, bozulmuş diyastolik doluş, azalmış atım hacmi sonuç olarak kardiyak debide ortalama %20 düşme meydana gelmektedir. KY serilerinde AF prevalansı %13-27 arasında rapor edilmektedir. Ayrıca AF sıklığının KY derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Hafif KY hastalarında bu oran %5, orta KY' de %10-26, şiddetli KY' de %50'ye kadar yükselmektedir. Taşikardiyomiyopati, kronik taşikardi nedeniyle sol ventrikül fonksiyonunda bozulma ve kalp yetersizliği gelişmesi olarak adlandırılmaktadır. Taşiaritminin kontrol altına alınması ile tamamen veya kısmen geri dönmektedir. Klinik olarak atriyal fibrilasyonun taşikardiyomiyopatinin en sık nedeni olduğu düşünölmektedir. AF elektriksel bir hastalık olmasının yanında bir taraftan da yapısal bir hastalığın dışı vurumudur. Tedavide hedefler semptomları gidermek, inlemeyi önlemek, hastaneye yatışı azaltmak, hayat kalitesini ve egzersiz kapasitesini artırmak ve sürviye katkıda bulunmaktır. ESC 2020 AF klavuzunda da belirtildiği gibi AF tedavisi için tüm stratejilerden bağımsız olarak antikoagülasyon ilk basamak tedavisi olarak uygulanmaktadır.

Hız-Ritim kontrolü: Yaklaşım ne olmalı?

AF'nu olan, antikoagülasyon tedavisinden bağımsız olarak semptomatik hastada tedavi stratejisinde hız-ritim kontrol olmak üzere başlıca iki strateji mevcuttur. Hastada özellikle paroksizmal AF, yaşam kalitesini etkileyen ciddi düzeyde semptomatik olması, kalp yetmezliği bulunması, atrial remodelingin azlığı, yeni tanı AF olması ve son klavuzda belirtildiği gibi hastanın tercihinin bu yönde olması durumunda ritim kontrolü ön planda düşünölmelidir. Hız kontrolü daha çok persistan AF, asemptomatik hastalarda, AF için risk faktörlerinin çokluğu, sol atriyumun geniş olması, ritim kontrolünün başarısız olduğu durumlarda biraz daha zorunlu olarak tercih edilmektedir.

Özellikle ablasyon başarısı paroksizmal AF'de non-paroksizmal AF'a göre daha üstündür. Persistan AF'da ablasyonla dahi tekrarlayan işlemler gereksinimi olabilmektedir. Bu noktada ablasyon tedavisinin invaziv ve pahalı oluşu, komplikasyon riski bulunduruşu nedeniyle yaygın bir aritmi olan AF hastalarının uygun olan az

bir kısmına uygulanmaktadır. Ablasyon tedavisi ile sinüs ritminin idame ettirilmesi, semptomatik düzelme ve AF yükünün azaltılması, bazı özel hasta gruplarında LVEF'da düzelme sağlanabilmektedir. Hız kontrolü ile ritm kontrolü arasında mortalite açısından fark olmadığını AFFIRM ve RACE çalışmalarında olmadığı önceden gösterilmiştir. Ancak AFFIRM çalışmasının subgrup analizlerinde ve daha yeni yayınlanan CAPTAF çalışmasında ritm kontrol grubunun asıl amacı olan sinüs ritminde kalma süresi arttıkça yaşam kalite indeksinde ve fonksiyonel kapasitesinin daha iyi olduğu görülmektedir. Anti aritmik ilaçların yaşam boyu kullanım gerekliliğinden, kendilerinin proaritmik olabilmelerinden ve en bilindik olanlarının bile sistemik yan etkilerinden dolayı kullanım noktasında kısıtlılıkları beraberinde getirmektedir. Ablasyon seçeneklerinde radyofrekans ablasyonda olduğu gibi erken ablasyonun kriyoda da antiaritmik ilaçlara göre sinüste kalma şansının yüksek olduğunu gösteren STOP AF FIRST çalışması yakın zamanda yayınlanmıştır.

Ancak tüm bu faydalar AF'nin neden olduğu bilinen ölüm, inme ve KY nedenli hastaneye yatış üzerine etkilerinin olup olmadığını uzun dönemde göstermek adına CABANA çalışması dizayn edilmiştir. AF de ablasyon hakkındaki çalışmaların çoğu sürvi dışında diğer hedeflerde açıkça avantajı olduğunu gösterse de ablasyon yapılan hastalarda sürvi üzerine etkilerinin net olarak anlaşılması için CABANA çalışmasına kadar elektrofizyologlar beklemek zorunda kalmışlardır. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı ölüm, sekel bırakıcı inme, ciddi kanamalar ve kardiyak arrest açısından ablasyon tedavisi ile antiaritmik ilaç tedavisi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak sekonder sonlanım noktası olan kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hastaneye yatış noktasında ablasyon grubunda avantaj olduğu saptanmıştır. Yine çalışmanın subgrup analizinde kalp yetersizliği olanlarda olmayanlara göre, kalp yetersizliği olanlarda Class II ve üzerinde olanların Class I e göre ablasyon yapılanlarda daha iyi sonuç verdiği izlenmiştir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve AF hastalarında standart konvansiyonel tedavi ile kateter ablasyonunun kıyaslandığı en önemli çalışma CASTLE-AF'dir. Ölüm ya da kötüleşen kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan birleşik sonlanım noktası ablasyon yapılan KY hastalarında daha düşük saptanmıştır. Subgrup analizlerinde iskemik nedenli KY, 65 yaş altı, NYHA Class II, LVEF \geq 25 özellikle ablasyondan daha fayda gören KY hastalarının özellikleridir. Ablasyon ile EF'de %8 mutlak artış izlenmiştir.

Özet Olarak:

Hastalardaki KY'nin nedeni AF'ye sekonder taşikardimiyopati olma ihtimali en çok olanlarda, AF ile KY eş zamanlı ya da AF KY'den önce başladıysa, EKG'de AF dışında anormallik yoksa KY'ni açıklayacak başka bir etiyolojik faktör olan hastalarda ablasyondan en fazla fayda ön görülebilir. Daha önceleri küçük çalışma gruplarında denenen, CABANA ve CASTLE-AF çalışmaları ile daha ön plana taşınmaya başlanan ablasyon tedavilerinin gelişen yazılım teknolojileri ve artan operatör deneyimi ile yakın gelecekte daha umut vaat ettiği söylenilebilir.

Anti aritmik ilaç sayısı sınırlı ve yeni bir antiaritmik ilaç bulunması çok uzun zaman almaktadır. Bunun yanında ablasyon teknikleri ve teknolojileri günden güne gelişmektedir. Maliyet ve komplikasyon analizi için daha uzun süren çalışma ihtiyacı olsa da gelecek için AF'nin elik ettiği KY'lerin tamamına rutin ablasyon tedavisi eklenilebilir.

Kaynaklar

1. Douglas L Packer, Daniel B Mark, Richard A Robb, Kristi H Monahan, Tristram D Bahnson , CABANA Investigators Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial JAMA . 2019 Apr 2;321(13):1261-1274. doi: 10.1001/jama.2019.0693.
2. Nassir F Marrouche, Johannes Brachmann, Dietrich Andresen, Jürgen Siebels, Lucas Boersma, Luc Jordaens, Béla Merkely, Evgeny Pokushalov Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure N Engl J Med . 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
3. Douglas L Packer, Robert C Kowal, Kevin R Wheelan, James M Irwin, Jean Champagne, Peter G Guerra, Marc Dubuc, Vivek Reddy, Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial J Am Coll Cardiol . 2013 Apr 23;61(16):1713-23. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.064. Epub 2013 Mar 21.
4. Emma Thorén, Mona-Lisa Wernroth, Christina Christersson, Karl-Henrik Grinnemo, Lena Jidéus, Elisabeth Ståhle Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF Clin Res Cardiol . 2020 Oct;109(10):1232-1242. doi: 10.1007/s00392-020-01614-z. Epub 2020 Feb 8.
5. Brian Olshansky, Lynda E Rosenfeld, Alberta L Warner, Allen J Solomon, Gearoid O'Neill, Arjun Sharma, Edward Platia, Gregory K Feld, Toshio Akiyama, Michael A Brodsky, H Leon Greene, AFFIRM Investigators The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation J Am Coll Cardiol . 2004 Apr 7;43(7):1201-8. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.032.

Kalp Yetersizliği Hastaları için Taburcu Öncesi Checklist'i

Yazar

Dr. Yasemin Doğan

Kalp yetmezliği hastaneye yatışların ve hastaneye yeniden kabullerin en sık sebebi olarak gün geçtikçe artış gösteren bir halk sağlığı sorunudur. Hastaların taburculuk sonrası yeniden hastaneye kabul oranları %11 ile %18,5 arasında değişmektedir. Bu erken kabullerin %75 kadarının önlenilebileceği tahmin edilmektedir. Hastanın yatışı sürecinde takibinde yetersizlik, plansız ve erken yapılan taburculuk hastaneye tekrar kabullerin en sık sebepleridir.

Yatarak tedaviden ayakta tedaviye geçişı kolaylaştırmak için, odaklanmış, kapsamlı, multidisipliner bir taburculuk planlaması hazırlanmalıdır. Taburculuk öncesi kullanılacak checklist listesi ve yapılan hasta eğitimi ile morbidite ve mortalitede fayda sağlanabilecektir.

Kalp yetmezliği hastalarında kullanılacak basit taburcu checklist listeleri doktorlara yardımcı olmak için bir araç olarak önerilmiştir. Basoor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalp yetmezliği ile hastaneye kabul edilen hastaların taburculuğunda kullanılacak checklist ile tedavi optimizasyonun iyileştiği ve hastaneye tekrar yatışlarda azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Allain ve arkadaşlarının çalışmasında kalp yetmezliği ile takip edilen ve taburculukta checklist listesi kullanılan hastalarda taburculuk sonrası ilk 6 ayda ölüm ve hastaneye tekrar kabullerde anlamlı azalma izlendi.

OPTIMIZE-HF çalışmasında da taburculukta checklist kullanımı ile hasta sonlanımlarında yararlı etki izlenmiştir. Ancak korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olanlarda checklist kullanımı eşlik eden komorbiditeler ve frajilite nedeniyle daha az efektiftir.

Taburculukta genel hasta yönetiminde prensipler:

- Tetikleyici faktörler düzeltildi mi?
- İv tedaviden oral tedaviye başarılı geçildi mi?
- En az son 24 saat boyunca intravenöz vazodilatör veya inotropik ajan alıyor mu?
- Böbrek fonksiyon bozukluğu, elektrolit anormallikleri var mı?
- Semptomatik hipotansiyon var mı?
- Fonksiyonel kapasite değerlendirmesi yapıldı mı?
- Optimal medikal tedavi alıyor mu?
- Diyetle sodyum kısıtlaması yapıldı mı?
- Hasta ve yakınlarına eğitim verildi mi?
- Kardiyak rehabilitasyon açısından değerlendirildi mi?

Taburculuk sırasında iyi sağkalımla ilişkili olarak:

- Etkili dekonjesyon sağlanması (JVP \leq 8 cm H₂O, periferel ödem \leq 1, ortopne yokluğu, ral yokluğu)
- Natriüretik peptid seviyelerinde %30-60'dan daha fazla azalma olması,
- Düşük kreatin ve BUN seviyeleri (dekonjesyon sonrası hafif artışlar dışında)
- Düşük üriner Na atılımı
- Diüretik direnci olmaması
- Sistolik kan basıncında düşüklük olmaması
- Hastane sürecinde herhangi bir zamanda troponin yüksekliği olmaması
- Hiponatremi olmamasıdır.

Bu maddeleri içeren geniş skalalı checklist listesi kullanımı hasta prognozu için daha yararlı olacaktır:

Taburculuk Checklist Örneği:

Taburcu edildiğinde muayene bulguları
Kan basıncı kontrolü (80<SKB<150 mmHg)
Kalp hızı kontrolü <ul style="list-style-type: none">• Sinus ritminde 50<HR<70/dk• AF'de 50<HR<90 /dk
Konjesyon bulguları : <ul style="list-style-type: none">• JVP• Ortopne• Ral• Asit• PTÖ
Dispne (sınıf)
Kilo değişimi
EKG bulguları
LVEF

Taburcu edildiğinde laboratuvar bulguları
BNP
Troponin
Kreatin, BUN, Na
Hemoglobin
Demir Transferrin saturasyon > %80
Albumin

Bir takip programına dahil edildi mi?
Kalp yetmezliği hasta eğitimi
Telemonitoring
Kardiyak rehabilitasyon
ICD / ani ölüm riski danışmanlığı
Eğitim aldı mı?
Diyet eğitimi
Semptom takibi ve kişisel bakım eğitimi

Taburculukta medikal tedavi	Başlangıç dozu	Taburculuk dozu
Betabloker		
ACEI/ARB/ARNI		
MR-antagonist		
Diüretik		
İvabradin		
Antikoagülasyon rejimi		
Takip randevuları:		

Kaynaklar

1. Fendler TJ, Dunlay SM. Time to Go Home, Yet? Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018;11:e005092.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019;139:e56-528.
3. Were MC, Li X, Kesterson J, et al. Adequacy of hospital discharge summaries in documenting tests with pending results and outpatient follow-up providers. J Gen Intern Med. 2009;24:1002-6.
4. Abhijeet Basoor, et al. Decreased Readmissions and Improved Quality of Care With the Use of an Inexpensive Checklist in Heart Failure. Congest Heart Fail Vol. 19 | No. 4 | July . August 2013.
5. Damien Legallois, et al. Improving quality of care in patients with decompensated acute heart failure using a discharge checklist Archives of Cardiovascular Disease (2019) 112, 494-501

Kalp Yetersizliğinde Akciğer Ultrasonu Kılavuzluğunda Tedaviyi Değerlendiren Randomize Kontrollü Bir Çalışma: CLUSTER-HF

Çeviren ve Yorumayan:

Dr. Selvi Öztaş

A Randomized Controlled Trial of Lung Ultrasound-Guided Therapy in Heart Failure (CLUSTER-HF study). American Heart Journal 2020 Sep;227:31-39.

Giriş:

Konjesyon, kalp yetersizliğinde (KY) acil başvurularının ve sık hastaneye yatışın en yaygın sebebidir. Akciğer ultrasonu (AUS), kalp yetersizliğinde konjesyonu değerlendiren basit, zararsız ve acil kullanıma uygun bir araç olup takipte konjesyonun erken tespit edilmesi ve hızlı müdahalesi hastane yatışını önleyebilir.

Bu çalışmanın amacı, KY'li hastaların rutin takibine AUS'un dahil edilmesinin advers olayları azaltabileceğinin değerlendirilmesidir.

Yöntem:

Randomize kontrollü, tek kör yöntemiyle tasarlanan- yerine tasarlanmış ya da olan kaldırılmalı- olan bu çalışmada hastalar AUS kılavuzluğunda tedavi ve kontrol kollarına randomize edilmiştir. Hastalar 6 aylık periyoda önceden belirlenmiş dört tane ziyaret ile takip edildi. Her ziyarette tüm hastalara AUS yapılmasına rağmen sadece AUS kılavuzluğunda tedavi kolundaki hekime bilgi verildi. Çalışmanın primer sonlanım noktası acil başvuru, KY'nin kötüleşmesine bağlı yatış ve herhangi bir sebebe bağlı ölümün bileşik son noktası olmaktadır.

Bulgular:

Ortalama sol ventrikül EF si %31 olan 126 hasta her iki gruba eşit şekilde randomize edildi. Primer sonlanım noktası kontrol grubunda 30 hastada (%47.6) gerçekleşirken AUS kılavuzluğunda tedavi verilen kolda 20 hastada (%31.7) gerçekleşti ($p=0.041$). AUS kılavuzluğunda tedavi primer son noktada %45 risk azalması ($p=0.044$) ile ilişkili bulunurken bu azalmayı sağlayan ana faktör acil başvurularındaki azalma ($p=0.001$) idi. KY'nin kötüleşmesine bağlı hastane yatışı ve ölüm açısından anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç:

Akciğer ultrasonu kılavuzluğunda hastaların takibi kalp yetersizliği kötüleşmesine bağlı acil başvuru riskini anlamlı ölçüde azalttı.

Yorum:

Bu çalışma 2019 da yayınlanan LUS-HF çalışması ile benzer çıkarımlar yapmamızı sağlamış olmakla birlikte akciğer ultrasonu, konjesyonu değerlendiren kullanımı kolay, non-invaziv bir teknik olarak her ne kadar beklenildiği gibi hastane yatışı üzerine anlamlı bir fark ortaya koymasa da acil başvuruları azaltması açısından tüm teknik ve tedavilere rağmen zorlandığımız bu hasta grubunda elimizi güçlendirmiştir.

D Vitamini ve/veya Omega-3 Yağ Asidi Takviyesi ve Kalp Yetmezliği ile Hastane Yatış İnsidansı: VITAL-Heart Failure

Çeviren ve Yorumayan:

Dr. Özge Çetinarıslan

Supplementation with Vitamin D and/or Omega-3 Fatty Acids and Incidence of Heart Failure Hospitalization: VITAL-Heart Failure. *Circulation*. 2020;141:784-786.

Giriş:

Kalp yetmezliği (KY) tüm dünyada önde gelen hastanede yatış sebebidir ve bu tekrarlayan hastane yatışlarını azaltabilmek için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. D vitamini ve omega-3 (n3) yağ asitleri de gözlemsel çalışmalarda azalmış KY riski ile birlikte görülmüştür.

Yöntem:

VITAL çalışmasının bir yan çalışması olan VITAL-HF, D vitamini ve n3 yağ asidi takviyesinin KY ile hastane yatışları üzerine etkisi araştıran randomize bir çalışmadır. Randomizasyon sonrası ilk hastane yatışı primer sonlanım noktası, tekrarlayan hastane yatışları ise sekonder sonlanım noktası kabul edilmiştir. Hastane yatış endikasyonu, Amerikan Kalp Cemiyeti kriterlerine göre belirlenmiştir. Hastane yatış nedeni KY olmalı, başvuruda yeni ya da kötüleşen KY semptomları görülmeli, başvurudan itibaren 24 saat içinde en az iki fizik muayene bulgusu ya da bir fizik muayene bulgusuna ek bir laboratuvar bulgusu olmalı, KY tedavisine başlanmış ya da tedavi yoğunlaştırılmış olmalıdır.

Bulgular:

VITAL çalışmasına dahil edilen 27.871 hastanın 36 tanesinin dışarda bırakıldığı VITAL-HF çalışmasında yaş ortalaması 67.1±7.1 ve %50.6'sı kadın olan hasta popülasyonu 5.3 yıl takip edilmiştir. Takipte 499 hastanın ilk hastaneye yatışında 240 hasta D vitamini kullanırken 259 hastanın plasebo grubunda olduğu görülmüştür [HR:0.93 (95% CI: 0.78-1.11), p=0.41]. 244 hasta n3 yağ asidi kullanırken, 255 hastanın plasebo kolunda olduğu saptanmıştır [HR:0.96 (95% CI: 0.80-1.14), p=0.61].

Sekonder sonlanım noktası olan tekrarlayan hastane yatışlarında da D vitamini kullanan ve kullanmayan grup arasında fark görülmemiştir. Ancak n3 yağ asidi kullanan hastalarda, plasebo grubuna göre tekrarlayan hastane yatışlarının anlamlı azaldığı görülmüştür (326 n3 yağ asidi kullanan hasta vs. 379 plasebo alan hasta) [HR: 0.86 (95% CI: 0.74-0.998), p=0.048].

Sonuç:

D vitamini veya n-3 yağ asidi takviyeleri ile ilk HF hastaneye yatış oranını önemli ölçüde azaltmamıştır. Geniş ölçekli ve randomize olmasıyla ön plana çıkan bu çalışmanın, korunmuş ve düşük ejeksiyon fraksiyon ayrımı yapmaması ve düşük istatistiksel güce sahip olması gibi zayıf yanları olması nedeniyle bu konuda daha güçlü ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yorum:

Kısıtlılıklarına rağmen, n3 yağ asitlerinin hastane yatışlarını azaltmada faydalı olabileceği fikrinin; dünya genelinde önde gelen hastalık nedeni olan KY tedavisine katkı sağlayacak daha ayrıntılı çalışmalara öncülük etmesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyim.

Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Grip Aşısı: Sistematik Bir İnceleme ve Gözlemsel Çalışmaların Meta-Analizi

Çeviren ve Yorumayan:

Dr. Elif İlkay Yüce Ersoy

Influenza Vaccination in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Heart. 2020 Mar;106(5):350-357.

Amaç:

Yıllar boyunca tedavilerin gelişmesine rağmen, kalp yetmezliği (KY) yüksek morbidite, mortalite ve ekonomik yükü olan bir hastalıktır. İnfluenza enfeksiyonu, kalp yetmezliği dahil olmak üzere kardiyovasküler (KV) olaylar için önemli bir tetikleyicidir. Aslında, grip aşısı şu anda kronik kalp hastalığı (KY dahil) olan hastalar için önerilmektedir (WHO, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından, 2013 ACC/AHA kalp yetmezliği kılavuzuna ve Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneğine göre). Buna rağmen, birçok ülkede aşılama oranları hala optimalin altındadır. Bu öneriler, influenza aşılama oranlarının koroner arter hastalığı olan hastalarda KV mortaliteyi azalttığı gerçeğiyle desteklenmektedir. Bununla birlikte, influenza aşılama oranlarının kalp yetmezliği hastalarında ki etkisi hala net değildir. Bu nedenle, influenza aşılama oranlarının KY hastalarında morbidite ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmek için sistematik bir meta analiz planlanmıştır.

Yöntem:

MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment ve PsycINFO veritabanları (Aralık 2018), KY hastalarında influenza aşısı yapılmış kişilerle aşılanmamış bir kontrol grubunu karşılaştıran çalışmalar açısından araştırılmıştır. İnfluenza aşısını türü ve uygulanış yolu ne olursa olsun her çalışmanın tanımı kabul edilmiş. Yanlılık riski, ROBINS-I (Randomize Olmayan Çalışmalarda Yanlılık Riski - Müdahaleler) aracına göre değerlendirilmiştir. Her sonuç için havuzlanmış kanıtların kalitesini derecelendirmek için GRADE kriterleri kullanılmıştır.

Birincil sonuç tüm nedenlere bağlı ölümdü. İkincil sonuçlar ise; KY'ne bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite, tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışlar, kardiyovasküler hastaneye yatış oranları, KY'ye bağlı hastanede kalış oranları, hastanede kalış süresi ve ventriküler aritmiler.

Bulgular:

Elektronik veriler incelendikten sonra 8 çalışma meta analiz uygun bulunmuştur. İncelemeye dahil edilen sekiz çalışmanın altısı retrospektif ve ikisi prospektif çalışmadır. Üç çalışma yalnızca düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarını, 2 çalışma ise akut KY hastalarını değerlendirmekteydi. Diğer üç çalışma da KY tipi belirtilmemiştir. Çalışmalardaki hastaların ortalama yaşı 62 - 75 arasında ve takip süreleri 3 ay ile 8 yıl arasındaydı.

İki çalışma hastanede yatan hastalarda 30 günlük tüm nedenlere bağlı ölümü sonuç olarak bildirirken, diğer çalışmalar uzun vadeli sonuçları (1 yıl veya daha fazla) bildirmiştir. Bu nedenle, birincil sonuç için 179158 kalp yetmezliği hastasını değerlendiren 6 kohort çalışması meta-analize dahil edilmiş. İkincil sonuçlar (KV mortalite ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış) ise iki çalışma da değerlendirilmiştir. Ventriküler aritmiler Modin ve ark.

tarafından yapılan bir çalışmada ve Singh ve ark. tarafından yapılan ICD çalışmasının bir alt grup sonuçlarıyla değerlendirilmiştir. Kalp yetmezliğiyle ilgili hastaneye yatışlar sadece bir çalışmada değerlendirilmiştir. ROBINS-I aracına göre, değerlendirilen çoğu çalışmada ciddi veya orta derecede yanlılık riski bulunmaktaydı.

Sonuç olarak;

İnfluenza aşılması, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (HR = 0,83; % 95 CI 0,76 ila 0,91; I 2 =% 75). İnfluenza aşılması, KV mortalite (HR = 0.92,% 95 CI 0.73 ila 1.15; 2 çalışma) ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışın (HR = 1.01,% 95 CI 0.92 ila 1.11) havuzlanmış bir analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak dahil edilen çalışmalardaki sonuçların çoğunda ciddi bir önyargı riski vardı ve hemen hemen tüm değerlendirilen sonuçların GRADE kanıtı çok düşüktü.

ICD tedavileri (HR = 0.38;% 95 CI 0.06 ila 2.44; bir çalışma) ve ventriküler aritmiler (HR = 1.03,% 95 CI 0.88 ila 1.21) üzerindeki etki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tartışma:

Bu incelemenin ana bulgusu, influenza aşılmasıyla KY hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin önemli ölçüde azaldığının gösterilmesidir. Mortalite ile ilgili sonuçların klinik mantığı üç kavrama dayanmaktadır: (1) İnfluenza enfeksiyonları, KY'nin akut alevlenmesine ve hastaneye yatışlarına neden olabilmektedir. (2) Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin en yaygın nedeninin koroner arter hastalığı olduğu bilinmekte ve influenza enfeksiyonu, miyokardiyal enfarktüs riskini artırmaktadır. (3) Kısa süreli takipli (1 yıla kadar) küçük randomize plasebo kontrollü çalışmalara dayanan kanıtlar, koroner arter hastalığı olan hastalarda influenza aşılmasının kardiyovasküler mortalitede faydaları olduğunu öne sürmektedir. Bu verilerden farklı olarak, meta-analizde aşı kullanımı daha düşük bir KV ölüm oranıyla ilişkili bulunmamıştır.

Ayrıca, influenza aşılmasının KV mortalite ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışlarına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KY nedenli hastaneye yatış açısından, influenza aşılmasının olumlu etkisi (HR = 0,69;% 95 CI 0,55 ila 0,86;) küçük bir örneklem büyüklüğüyle yüksek yanlılık riski taşıyan tek bir çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle sonuçlar çok güvenilir değildir.

Ventriküler aritmiler açısından; Singh ve ark. ICD çalışmasının bir alt grubuna göre aşılanmış hastalar, aşılanmamış hastalara göre önemli ölçüde daha az uygun ICD şoklarına sahipti ($p < 0.002$). Modin ve ark. yaptığı çalışmada ise, influenza aşılması ile anlamlı derecede daha düşük ventriküler aritmi riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak meta-analize göre; influenza aşılması, kalp yetmezliği hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde anlamlı bir azalma ile ilişkilidir. Kalp yetmezliği olan hastalarda influenza aşısının mortalite ve diğer önemli sonuçlara etkisini araştırmak için randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalara olan ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

Yorum:

İnfluenza aşısı, kolay erişilebilir ve birçok dernek tarafından önerilen bir tedavi olmasına rağmen, gelişmiş ülkelerde bile yeterince aşılanmamaktadır. İnfluenza aşısının kalp yetmezliği popülasyonunda anlamlı bir prognostik etkiye sahip olduğu gösterilirse, aşılanma oranlarında artış olacağı gibi kalp yetmezliğine bağlı mortalite ve morbidite sonuçları da etkilenecektir. Bu nedenle aşılanmanın etkinliğini daha iyi araştırmak için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kalp Yetmezliği Hastalarında ICD'nin Azalan Klinik Faydası: Randomize Kontrollü Çalışmaların Mortalite Sonuçlarının Geçici Eğilimi

Çeviren ve Yorumayan:

Dr. Ömer Görkem Göldağ

Declining clinical benefit of ICD in heart failure patients: Temporal trend of mortality outcomes from randomized controlled trials, Marcello Disertoriet al. , Cardiol .2020 Feb

Giriş:

Yeni tedavilerin ardışık olarak uygulanması sayesinde kalp yetmezliği olan hastalarda ani kardiyak ölüm riski zamanla azalmıştır. Ancak, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (ICD) için mevcut kılavuz önerileri, son otuz yılda gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmalara(RKÇ)ve bunların meta analizlerine dayanmaktadır. Ani kardiyak ölümün birincil önlenmesinde ICD'lerin klinik yararındaki zaman içindeki potansiyel değişlikleri vurgulamak için, bu zaman çerçevesinde RKÇ'ların mortalite riski sonuçlarının zamansal eğilimleri analiz edilmiştir.

Yöntem:

Bu çalışmada, MEDLINE ve Cochrane Kütüphanesi elektronik veritabanlarını araştırarak, iskemik ve iskemik olmayan kaynaklı kronik kalp yetmezliği olan ve ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda, ani kardiyak ölümü önlemek için çağdaş standart tıbbi tedaviye karşılık ICD'yi değerlendiren yedi RKÇ'nin (1990 ile 2014 yılları arasında 6095 hastanın katılımıyla) incelendiği görülmektedir. RKÇ mortalite sonuçları ile zaman arasındaki ilişkiyi belirlemek için doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır.

Bulgular:

Randomizasyonun başlangıcına göre sıralanarak, çalışmalar, RKÇ kontrol kollarında bazal yıllık ani kardiyak ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,03$) progresif bir düşüş ve ICD tedavisine yanıt vermeyen hasta sayısında anlamlı ($p = 0,04$) bir artış göstermiştir (yani ICD kollarında ani kardiyakölümüyaşayan hastalar). Bu iki faktör, ICD'nin klinik yararında önemli ($p < 0,01$) ve aşamalı bir azalmaya sinerjik olarak katkıda bulunmuştur. Ve bu, 3 yılda toplam mortaliteyi tedavi etmek için gereken sayı ile değerlendirilmiştir.

Sonuç:

Mevcut kılavuzlara göre implante edilen ICD'nin klinik faydası, ani kardiyak ölüm riskindeki azalma ve tedaviye yanıt vermeyen ICD hastalarının artması nedeniyle,zaman içinde önemli ve aşamalı olarak azalmıştır.

Yorum:

Ejeksiyon fraksiyonunda ve kardiyak remodelling üzerinde olumlu etkileri olan yeni nesil oral ajanların yaygın kullanımı ile ICD'lere ihtiyacın azaldığı da göz önüne alınarak, ICD'lerin maliyet-etkinliklerini tekrar gözden geçirmemizi sağlayacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede girişimsel bir yöntem olan ve günlük rutinde sıkça karşılaştığımız komplikasyonları da bulunan ICD 'lerin yaygın kullanımı kısıtlanabilir.

Kalp Yetersizliği Nedeniyle Hastaneye Yatış Sonrası, Tuz Duyarlılığı ile Kalp Yetersizliği Sonlanımları İlişkisi

Çeviren ve Yorumayan:

Dr. Süleyman Çağan Efe

Salt Taste Sensitivity and Heart Failure Outcomes Following Heart Failure Hospitalization.
Am J Cardiol. 2020 Jul 15;127:58-63.

Giriş:

Kalp yetersizliği bulunan hastalarda, hastaneye yatış sonrasında tuz duyarlılığı değişebilmektedir. Bununla birlikte tuz duyarlılığındaki değişikliklerin; kalp yetersizliği semptomları, biyobelirteçleri ve sonlanımları arasındaki ilişki bilinmemektedir. Çalışmada tuz duyarlılığındaki artışın, kalp yetersizliği hastalarının semptomları, yeniden hastane başvuruları, biyobelirteçleri ve hastaların sonlanımları ile ilişkili olabileceği hipotezi araştırılmaya çalışılmıştır.

Yöntem:

Çalışmaya 55 yaş üzerinde olup hastaneye akut dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle yatışı yapılan hastalar alınarak randomize edilmiş. Hastalara taburculuk sonrasında ilk 4 hafta günlük 1500 mg sodyum klorid (NaCl) içeren tuz kısıtlaması ile birlikte hipertansiyonu azaltmak için sodyum kısıtlı diyet (DASH/SRD) uygulaması yapılmış. İlk 4 haftalık randomizasyondan sonra totalde 49 hasta, 8 hafta daha takip edilerek taburculuk sonrasında toplam 12 haftalık takip sonuçları elde edilmiş. Tuz duyarlılığı için strip testler kullanılmış ve hastalara başvuruda, taburculukta, 1. haftada, 4. haftada ve 12. haftada testler yapılmış. Tuz miktarı tanıma eşiklerinde düşüş olan hastalar (n:25) tuz duyarlılığı artmış hastalar, tuz miktarı tanıma eşiginde artış olan hastalarsa (n:24) tuz duyarlılığı azalmış veya değişmemiş hastalar olarak gruplanmış.

Sonuçlar:

Bazal özellikler, medikasyonlar ve labaratuvar parametreleri genellikle tuz tadı duyarlılığında artış olanlar ile olmayanlar arasında benzer bulunmuştur. BNP değerleri tuz tadı duyarlılığında artış olan grupta daha yüksek olmakla birlikte, geniş dağılım göstermesi nedeniyle logaritmik olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. 6MWT mesafesi her iki grupta da benzer şekilde ortalama 20 metrenin üzerinde artmıştır. KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) klinik skorundaki artış, tuz tadı duyarlılığında artış olan grupta genellikle daha yüksek bulunmuştur. Taburculuk sonrası 12 haftalık takip sürecinde tuz duyarlılığı artmış olanlar ve artmayanlarda yeniden hastaneye yatış gün sayısı sırasıyla 60 ile 121 gün olarak (ortalama 5.45 [3.88] ile 11.00 [6.74] (p=0.03)) belirlenmiş.

Tartışma:

Tuz duyarlılığındaki değişiklikler, hastaneden taburculuk sonrasında 12 haftalık takip süresince bazı hastalarda gözlemlendi. Bu süre zarfında tuz duyarlılığı artan denekler, daha az gün süresince yeniden hastaneye kaldırıldı. Tuz duyarlılığı, kalp yetersizliği hastaları için taburculuk sonrası yeni bir prognostik faktör olabilir.

Yorum:

Kalp yetersizliği özellikle ileri yaş hasta grubunda önde gelen hastaneye yatış sebeplerindedir. Bu hasta grubunun kırılğan olması nedeniyle yatış sonrası gelişen enfeksiyon, renal yetersizlik gibi durumlar kalp yetersizliği düzelmiş olsa bile hastaların hastaneye yatışını uzatmakta veya kötü sonlanımlarla sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle hastaların mümkün olduğunca az hastaneye yatışı sağlanmaya çalışılmaktadır. Tuz duyarlılığı testi gibi kolay uygulanabilir testlerin kullanımı bu hastaların, hastaneye yatışını öngörmede ya da önlemede kullanılabilir.

Kronik Böbrek Hastalığı Olan Kişilerde Kalp Yetmezliği İçin Farmakolojik Müdahaleler

Çeviren ve Yorumayan:

Dr. Ahmet Öz

Pharmacological Interventions for Heart Failure in People with Chronic Kidney Disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 27;2(2):CD012466.

Giriş:

Kalp yetmezliği (KY) olan kişilerin yaklaşık yarısında kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır. Kronik böbrek hastalarında kalp yetmezliğine yönelik farmakolojik müdahaleler, ölümü (herhangi bir neden) veya dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, bu müdahalelerin faydası belirsizdir ve KBH olanlarda hipotansiyon ve elektrolit anormallikleri gibi zararlı riskleri artırabilir.

Amaçlar:

Bu derleme KY ve KBH olan kişilerde KY'ye yönelik farmakolojik müdahalelerin (yani, antihipertansif ajanlar, inotropolar ve kalp performansını dolaylı olarak iyileştirebilen ajanlar) yararlarına ve zararlarına bakmayı amaçlamış.

Arama Metodları/Seçilme Kriterleri/Verilerin Toplanması ve Analizi:

İlgili arama terimleri kullanılarak 12 Eylül 2019'a kadar olan randomize klinik çalışmalar (RKÇ) ile yarı RKÇ'lerden elde edilen 947 kayıt incelenmiş. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri sonrasında en az 3 aylık KBH olan her yaştaki insanlar arasında akut veya kronik KY için herhangi bir farmakolojik müdahalenin incelendiği 112 çalışma dahil edilmiş. İki yazar kayıtları bağımsız olarak tarayarak primer (herhangi bir sebepten ölüm ve dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatış) ve sekonder (kardiyovasküler ölüm, herhangi bir nedenle hastaneye yatış, kötüleşen KY, akut böbrek hasarı da dahil olmak üzere kötü böbrek fonksiyonu, hiperkalemi, hipotansiyon) sonuçları ortaya çıkarmış. % 95 güven aralıklarıyla (CI) bir risk oranı (RR) olarak ifade edilen tedavi etkilerini tahmin etmek için rastgele etkiler meta analizi kullanılmış. Cochrane aracını kullanarak bias (yanlılık) riski değerlendirilmiş ve kanıtın kesinliğini derecelendirmek için GRADE metodolojisini uygulanmış.

Ana Bulgular:

Dahil edilen 112 çalışmanın: 15'i KBH'lı yetişkinlerle yapılmış; 16'sı genel popülasyonda yapılmış ancak KBH olan kişiler için alt grup veriler sağlanmış; 81'i ise KBH olan bireyleri içermiş fakat bu alt gruba ilişkin veriler sağlanamamış. 112 çalışmanın tümünde yanlılık riski genellikle yüksek veya belirsiz saptanmış. KBH hastalarına ilişkin verileri olan 31 çalışmanın (23762 katılımcı), takip süresi 3 ay ile 5 yıl arasında ve katılımcı sayısı 16 ila 2916 arasında değişmekteymiş. Toplamda 26 çalışma (19.612 katılımcı), inceleme için en az bir ilgi konusu sonuca ilişkin ayrıştırılmış ve çıkarılabilir veri bildirdiği için meta analize dahil edilmiş.

Akut KY'de, adenozin A1-reseptör antagonistleri, dopamin, nesiritid ve serelaksin'in ölüm, hastaneye yatış, kötüleşen kalp yetmezliği veya böbrek fonksiyonu, hiperkalemi, hipotansiyon veya yaşam kalitesi üzerindeki etkileri, seyrek veriler nedeniyle belirsiz olduğu için rapor edilmemiş.

Kronik KY'de, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEi) veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) (4 çalışma, 5003 katılımcı: RR 0.85,% 95 CI 0.70 ila 1.02; I2 =% 78; düşük kesinlik kanıtı), aldosteron antagonistleri (2 çalışma, 34 katılımcı: RR 0.61% 95 CI 0.06 ila 6.59; çok düşük kesinlik kanıtı) ve vazopressin reseptör antagonistleri (2 çalışma, 1840 katılımcı: RR 1.26,% 95 CI 0.55 ila 2.89; düşük kesinlik kanıtı) ölüm (herhangi bir neden) üzerine etkisi belirsiz saptanmış. Beta blokerlerle tedavinin ölüm (herhangi bir neden) riskini azaltabileceği saptanmış (4 çalışma, 3136 katılımcı: RR 0.69,% 95 CI 0.60 ila 0.79; I2 =% 0; orta kesinlik kanıtı).

ACEi veya ARB ile tedavi (2 çalışma, 1368 katılımcı: RR 0,90,% 95 CI 0,43 ila 1,90; I2 =% 97; çok düşük kesinlik kanıtı), tedavi tahminleri fayda veya zararlar tutarlı olduğundan, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış üzerinde belirsiz etkilere sahip olduğu saptanmış. Beta blokerlerle tedavi, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı azaltabileceği saptanmış (3 çalışma, 2287 katılımcı: RR 0.67,% 95 CI 0.43 ila 1.05; I2 =% 87; düşük kesinlik kanıtı). Aldosteron antagonistleri, plaseboya veya tedavisiz duruma kıyasla hiperkalemi riskini artırabileceği saptanmış (3 çalışma, 826 katılımcı: RR 2.91,95% CI 2.03 ila 4.17; I2 =% 0; düşük kesinlik kanıtı). Renin inhibitörlerinin hiperkalemi riski belirsiz saptanmış (2 çalışma, 142 katılımcı: RR 0.86,% 95 CI 0.49 ila 1.49; I2 =% 0; çok düşük kesinlik). Sinüs düğümü inhibitörlerinin az sayıda çalışması olduğu için hiperkalemi riskini etkileyip etkilemediğini tahmin edilememiş. Diğer tedavileri araştıran çalışmalarda ise KBH alt grubu için hiperkalemi bildirilmemiş.

ACEi veya ARB veya aldosteron antagonistlerinin kötüleşen kalp yetmezliği veya böbrek fonksiyonu, hipotansiyon veya yaşam kalitesi üzerindeki etkileri verilerin azlığı nedeniyle belirsiz olduğundan rapor edilmemiş.

Çalışmaların azlığı nedeniyle anti-aritmik ajanların, digoksinin, fosfodiesteraz inhibitörlerinin, renin inhibitörlerinin, sinüs düğümü inhibitörlerinin, vazodilatörlerin ve vazopressin reseptör antagonistlerinin etkilerinin çok belirsiz olduğu saptanmış.

Yazarların Sonuçları:

KBH olan kişilerde KY'ye yönelik farmakolojik müdahalelerin etkilerinin belirsiz olduğu ve klinik uygulamayı bilgilendirmek için yeterli kanıtın olmadığı gösterilmiş. KY ve KBH hastalarında tedavi sonuçlarına yönelik çalışma verileri, böbrek yetmezliğinin tedavinin yararları ve zararları üzerindeki potansiyel etkisine rağmen seyrek olduğu izlenmiş.

Yazarlar hastalığın evresini göz önünde bulundurarak KBH'li hasta alt gruplarındaki etkiyi araştırmak için genel popülasyonda KY çalışmalarındaki mevcut verileri analiz etmeyi amaçlayan gelecekteki araştırmalar ile KY ve KBH olan kişilerin yönetimi için değerli bilgiler sağlayabileceğini düşünüyorlar.

Yorum:

Bu derlemede KY tedavisinden kullanılan ilaçların böbrek rahatsızlığı olan kişilerde ölüm veya hastaneye yatışları önleyip önlemediğini veya zararlı etkilerinin olup olmadığını değerlendirmişler. Mevcut verilerden elde edilen analizlerde bu ilaçların KY ile KBH birlikte olan hastalarda etkili ve güvenli olup olmadığını net olarak bize söyleyemiyor fakat bu popülasyonda beta blokerlerin hem ölüm hem de hastaneye yatışlar üzerine olumlu etkisi olduğu görünmekte. Daha net sonuçlar elde edilebilmesi için mevcut hasta popülasyonunda RKÇ'lerin yapılması soru işaretlerini gidereceğini düşünmekteyim.

Atrial Fibrilasyonda Kalp Hızı Kontrolünde Bisoprolol ve Digoksin' in Hasta Tarafından Bildirilen Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkisinin Karşılaştırılması

Çeviren ve Yorumayan:

Dr. Burcu Tuncay

Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life (RATE AF Randomized Clinical Trial). JAMA. 2020;324(24):2497-2508.

Hız Kontrolün Galibi Kim? Digoksin mi? Beta-bloker mi?

Giriş:

2010 global kayıtlarına göre permanent (kalıcı) AF tüm AF hastalarının %50' sini oluşturmaktadır. Kalp yetmezliği kliniğinin eşlik ettiği AF hastalarında yetersiz kalp hızı kontrolü kalp yetmezliği kliniğini daha da kötüleştirerek hastane başvurusunu ve mortalite oranını arttırmaktadır. Buna rağmen kalp hızı kontrolü için klinik karar vermemizi kolaylaştıracak net bir kanıt yoktur. Beta blokerler, sinüs ritmindeki düşük EF'li KY hastalarında cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak prognozu iyileştirdiği için çok sık kullanılsa da bu etki AF si olan subgrup analizlerinde gösterilememiştir. Digoksin ise sinüs ritmindeki düşük EF'li KY hastalarında yapılan randomize çalışmalarda mortalite üzerinde etkisiz olduğundan 2. basamak tedavide yerini almıştır

Yöntem:

RATE AF çalışması, KY semptomu olan kalıcı AF'li hastalarda kalp hızı kontrolü amacıyla kullanılan düşük doz digoksin ve bisoprololun hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla tasarlanan randomize klinik çalışmadır. Çalışmaya 2016-2018 yıllarında İngiltere'deki 3 hastaneden ve birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran 60 yaş üstü NYHA class ≥ 2 ve kalıcı AF'si olan 160 hasta dahil edilmiştir. Primer sonlanım noktası 6. ayda SF-36 PCS (the 36-Item Short Form Health Survey physical component summary score) skorlaması ile hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesidir. Sekonder sonlanım noktaları ise 6. ayda ve 12. ayda bakılan kalp hızı, kardiyak fonksiyonlar, fonksiyonel kapasite değerlendirilmesi, yaşam kalitesi skorlamaları ana başlıkları altındaki parametrelerdir.

Bulgular:

RATE AF çalışmasına katılan 160 hasta 1:1 randomize edilmiştir. Bu hastaların 150 si (%94) primer sonlanım noktası analizine dahil edilmiş ve çalışmayı 145 i (%91) tamamlamıştır. Bu hasta popülasyonunun ortalama yaşı 76 olup, %46 'sı bayan, ortalama kalp hızı 100/dk, ortalama NT proBNP değeri 1057 pg/ml, ortalama NYHA class 2,4 ve %47 sinin EHRA class 2b , %40'ının EHRA class 3 olduğu görülmüştür. 6. ayda digoksin grubuna randomize edilen hastaların %96 sinin digoksin almaya devam ettiği ve ortalama digoksin dozunun 161 µg/dl (SD, 55 µg/dl), ortalama digoksin düzeyinin 0.78 ng/ml (SD,0.31 ng/mL) ve ortalama kalp hızının 76.9/dk olduğu saptanmıştır. Bisoprolol grubunda ise %89 unun ilacı almaya devam ettiği, ortalama dozun 3.2 mg/dl (SD, 1.8mg/dl), ortalama kalp hızının 74.8/dk olduğu ve %9 unun advers olaylar nedeniyle başka bir beta bloker ile değiştirildiği görülmüştür.

Primersonlanım noktası olan 6. ayda SF-36 PCS skorlamasında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (digoksin için ortalama 31.9 [SD, 11.7], bisoprolol için ortalama 29.7 [11.4]; adjusted mean difference 1.4 [95%CI, -1.1 to 3.8]; P = 0.28). Sekonder sonlanım noktalarından ise 6. ayda sadece EHRA sınıflamasında digoksin alan grupta %53, bisoprolol alan grupta ise %9 hastada 2 sınıf düzelleme olduğu gözlemlenmiş olup bu fark; istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (adjusted odds ratio, 10.3 [95%CI, 4.0 to 26.6]; P < .001). 12. ayda ise 20 sekonder sonlanım noktasının 8 inde anlamlı olarak fark saptanmıştır. Ortalama NT proBNP düzeyi digoksin alan grupta 960 pg/ml iken bu değer bisoprolol alan grupta 1250 pg/ml olup istatistiksel olarak digoksin lehine anlamlı bulunmuştur (ratio of geometric means, 0.77 [95%CI, 0.64 to 0.92]; P = .005). Advers olaylar digoksin alan grupta daha az rastlanmıştır. En az 1 advers olay digoksin alan 20 hastada (%25) görülürken bisoprolol alan 51 hastada (%64) görülmüştür (P < .001). Digoksin grubunda 29 tane tedavi ilişkili advers olay görülmüş ve bunların 16'sı ciddi advers olay olarak raporlanmıştır. Bisoprolol grubunda ise 142 adet tedavi ilişkili advers olay görülürken, bunların 37'si ciddi advers olay olarak raporlanmıştır.

Sonuç:

RATE AF çalışmasında, kalp yetmezliği semptomları olan 60 yaş üstü kalıcı AF'li hastalarda düşük doz bisoprolol ve digoksin kullanımının 6 ayda yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular tedavi seçimindeki kararımızı diğer sonlanım noktalarına dayandırmamız gerektiğini desteklemektedir.

Yorum:

Beta blokerlerin genellikle beta 1 adrenerejik reseptör üzerindeki etkilerinden yararlanılırken digoksinin nörohormonal (antiadrenerejik ve provagal), elektrofizyolojik (AV nod refrakter periyodu arttırmak) ve sellüler (Na-K ATPaz pompasının inhibisyonu) özelliklerinden yararlanılmaktadır. Digoksinin dar terapötik alanı ve toksisitesi kullanım alanını sınırlandırmaktadır. Bu çalışmada; düşük doz digoksin kullanımının, primersonlanımda faydası görülme de sekonder sonlanım noktalarında bisoprolola göre daha üstün olduğu saptanmıştır. Ayrıca advers olaylar da digoksin kullanımında daha az görülmüştür. Bu nedenle bu çalışmanın digoksin kullanımının yaygınlaşmasında ve bu konuda randomize kontrollü çalışmaların artmasında önemli ölçüde katkısı olacağı görüşündeyim.

Gözler Yalan Söylemez: Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Açısından Pupil Alanının Prognostik Değeri

Çeviren ve Yorumayan:

Dr. Hakan Kilci

Prognostic Value Of Pupil Area For All-Cause Mortality In Patients With Heart Failure. ESC Heart Failure (2020) DOI: 10.1002/Ehf2.12933

Giriş:

Pupil alanı otonomik fonksiyonun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, kalp yetmezliği hastalarında pupil alanı ile prognoz arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışma, kalp yetmezliği olan hastalarda pupil alanının prognostik bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak için yapıldı.

Metod:

Bu retrospektif inceleme, akut kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan 870 ardışık hastada (ortalama yaş: 67.0 ± 14.1 yıl, %37.0 kadın) yapıldı. Pupil alanı, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatıştan en az 7 gün sonra bir pupilometre ile ölçüldü. Hastalar pupil alanına göre küçük pupil alanı olanlar ($n=434$) ve büyük pupil alanı olanlar ($n=436$) olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Çalışmanın birincil sonlanım noktası tüm nedenlere bağlı mortalite iken ikincil sonlanım noktası ise HF nedeniyle hastaneye yeniden başvuru olarak kabul edildi.

Bulgular:

Ortalama 1.9 yıl (1-3.7 yıl) takipte mortalite sayısı 131 iken 328 hasta ise kalp yetmezliği nedeniyle yeniden hastaneye yatırıldı. Pupil alanı küçük olan grupta tüm nedenler bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliğine bağlı yeniden hastaneye başvuru istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Seattle kalp yetmezliği skoru (SHFS) dahil olmak üzere bazı prognostik faktörün ayarlanmasından sonra, pupil alanının bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalite (hazard ratio: 0.72; 95% confidence interval: 0.59–0.88; $P = 0.001$) ve kalp yetmezliği nedeni hastaneye yatış (hazard ratio: 0.82; 95% confidence interval: 0.73–0.93; $P = 0.003$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pupil alanının SHFS'ye eklenmesinin, tüm nedenlere bağlı mortalite için ROC eğrisinin altındaki alanı önemli ölçüde arttırdığı görüldü (sırasıyla 0.69 ve 0.72; $P = 0.034$).

Sonuç:

Pupil alanı, kalp yetmezliğine bağlı tüm nedenlere bağlı mortalite ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yeniden başvuru açısından bağımsız bir belirleçtir. Ayrıca kalp yetmezliği olan hastalarda SHFS'ye ek prognostik bilgi sağlar. Bu çalışmanın sonuçları, pupil alanının sinüs ritminde olan ve olmayan kalp yetmezliği hastalarında faydalı bir prognostik belirteç olabileceğini göstermektedir.

Yorum:

Bu çalışmada otonomik disfonksiyonunun kalp hızı değişkenliği (HRV) gibi testlerle desteklenmemiş olması çalışmanın bir eksikliği gibi görünmektedir. Kalp yetmezliği hastalarında görülen otonomik disfonksiyon genellikle sempatik aktivasyonda artış ve parasempatik baskılanma ile seyredir. Bu durumda büyük pupil

alanı beklenir ancak çalışmada küçük pupil alanı olanlarda daha kötü prognoz olduğu gösterilmiş. Buradaki paradoksu ve mekanizmayı netleştiren iyi dizayn edilmiş prospektif çalışmaların pupil alanın önemini daha iyi ortaya koyacağına inanmaktayım. Tüm bunlara rağmen bu çalışma ile pupil alanın kalp yetmezliği hastalarında non-invaziv, kolay uygulanabilir bir prognostik belirteç olduğunun gösterilmesinin günlük pratiğimize katkı sağlayacağına inanmaktayım.