



## BÖLÜM 41

### Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Hastalığının İlerleyişini Önleyici Tedaviler

Esra POYRAZ<sup>1</sup>

#### ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

ACEİ anjiyotensin konverting enzimini bloke ederek, anjiyotensin II seviyelerini azaltarak, aldosteron ve antidiüretik hormon üretimini azaltarak tuz atılımını sağlamada önemli bir rol oynar. Böylece afterloadu, preloadu ve sistolik duvar gerilimini azaltarak kalp yetersizliğini iyileştirir (1). Ayrıca kardiyak miyosit hipertrofisini de azaltarak ventriküler remodelingi önlerler. ACEİ'nin DEF-KY'de mortaliteyi azalttığını gösteren başlıca çalışması CONSENSUS'tur. Bu çalışmada New YORK Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf 4 hastalarında enalapril plasebo ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azaltırken ani ölü yönünden gruplar arasında bir fark gözlenmedi. İlk 6 ayda enalapril plaseboya göre mortaliteyi %40 ( $p<0,002$ ) azaltırken 1 yılda %31 ( $p<0,001$ ) azaltmıştır Ayrıca semptomlarda da enalapril grubunda anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (2).

Gark ve ark. (3) tarafından konjestif kalp yetersizliği hastalarında bir kaç farklı ACEİ'nin (enalapril, ramipril, kinapril, lisinopril), plaseboya karşı total mortaliteyi (göreceli risk oranı [OR], 0,77; 95% güven aralığı [CI], 0,67 - 0,88;  $P < 0,001$ ) ve konjestif kalp yetersizliği nedeniyle

mortaliteyi veya kalp yetersizliği nedeniyle yatışın birleşik sonlanımını azalttığı gösterildi (OR, 0,65; 95% CI, 0,57 - 0,74;  $P < 0,001$ ). Bununla birlikte en büyük fayda gören grubun DEF-KY hastaları olduğu gözlemlendi. Böylece bu çalışma sayesinde ACEİ'den enalaprilin DEF- KY hastalarındaki sağladığı yararın sadece enalapril molekülüne ait olmadığı, ACEİ'nin grup etkinliği olarak mortalite ve morbiditeyi azalttığı gözlemlendi.

Packer ve ark. (4) tarafından yüksek doz ACEİ (lisinopril) ile düşük doz ACEİ (lisinopril) alan hastalar karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı ( $p=0,128$ ) mortalite ve kardiyovasküler mortalitede ( $p=0,073$ ) gruplar arasında bir fark olmasına rağmen yüksek doz lisinopril alan grupta, herhangi bir nedenden dolayı ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle yatış riskinde %12 oranında ( $p=0,002$ ) ve kalp yetersizliği nedeniyle yatış riskinde %24 ( $p=0,002$ ) oranında anlamlı bir azalma gözlemlendi. Hipotansiyon ( $p<0,001$ ) ve serum kreatininde artış ( $p<0,001$ ) yüksek doz alan grupta daha fazla olmasına rağmen, bu sebeplerden dolayı ilacı kesme oranı gruplar arasında benzerdi (%17 - % 18). Bu çalışmanın sonucuna göre ACEİ, DEF-KY tedavisinde hastaların tolere edebileceği maksimum doza çıkılmalıdır.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, esrpoyraz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0010-6545

nedenlere bağlı ölümünü azaltmak için bu hastalara yüksek-yoğun bakım tedavi başlanmalı ve bu hastalarda hızlı bir şekilde hedef tedavi dozuna çıkılmalı ve hastalar taburculuktan sonraki ilk 6 hafta yakın takip edilmelidir. Ayrıca, poliklinik takip ziyaretlerinde semptomlar kan basıncı ölçümleri, kalp hızı, NT-proBNP ölçümleri, potasyum değerleri ve GFR düzeyleri ölçülmelidir (26).

DEF-KY hastalarında ARNI'nin kullanılabilirliği dozlara Tablo 1' de mevcuttur (5).

## KAYNAKLAR

- Gavras H, Faxon DP, Berkoben J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1978 Nov;58(5):770-6. doi: 10.1161/01.cir.58.5.770.
- CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure *New England Journal of Medicine* 1987; 316:1429-1435. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
- Garg R, Yusuf S, Bussmann, WD MD; et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *The Journal of the American Medical Association*. 1995 May 10;273(18):1450-6. doi:10.1001/jama.1995.03520420066040.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation* Volume 100, Issue 23, 7 December 1999; Pages 2312-2318. doi: 10.1161/01.cir.100.23.2312.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021)42,3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02213-3
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772- doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5
- Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. 2001;345:1667-1675. doi: 10.1056/NEJMoa010713.
- Lohse M.J., Engelhardt S., Eschenhagen T. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circulation. Research*. 2003;93:896-906. doi: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007. Doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *New England Journal of Medicine* 1996;334:1349-1355. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
- CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Yue T-L, Cheng H-Y, Lysko PG, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992;263:92-98.
- Dhalla AK, Singh N, Singal PK. Antioxidant therapy associated with the reversal of oxidative stress delays the pathogenesis of heart failure. *Circulation* 1994;90:I-491 abstract.
- Fowler MB. Effects of beta-blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *American Journal of Cardiology* 1997;80:55L-58L. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00849-7.
- Voors AA, Anker SD, Cleland JG, et al. A systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *European Journal of Heart Failure* 2016 Jun;18(6):716-26. doi: 10.1002/ejhf.53.
- Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, P et al. LCZ696 (valsartan/sacubitril)—a possible new treatment for hypertension and heart failure. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology* 2016;118:14-22. doi: 10.1111/bcpt.12453
- Chang PC, Wo HT, Lee HL, et al. Sacubitril/valsartan therapy ameliorates ventricular tachyarrhythmia inducibility in a rabbit myocardial infarction model. *Journal of Cardiac Failure* 2020;26:527-3. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.03.007.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine* 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
- Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333-340. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6.

22. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *European journal of Heart Failure* 2019;21:337-341. doi: 10.1002/ejhf.1402.
23. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380:539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851
24. Yamaguchi T, Kitai T, Miyamoto T et al. Effect of Optimizing Guideline-Directed Medical Therapy Before Discharge on Mortality and Heart Failure Readmission in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction *The American Journal of Cardiology* 2018 Apr 15;121(8):969-974. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.006.
25. Carubelli V, Lombardi C, Specchia C et al. Adherence and optimization of angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptors blockers and beta-blockers in patients hospitalized for acute heart failure. *ESC Heart Failure* 2021;8:1944–1953 DOI:10.1002/ehf2.13223
26. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability, and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial *Lancet* 2022; 400: 1938–52. doi.org/10.1016