



## BÖLÜM 43

### Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Tedavi Yaklaşımı

Berhan KESKİN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFpEF), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun  $\geq$ %50 olması, diyastolik disfonksiyon bulguları, artmış natriüretik peptid seviyeleri ve kalp yetersizliğinin klinik bulgularının mevcudiyetiyle karakterizedir (1, 2). HFpEF'in artmış morbidite ve mortalite ile ilişkisi önceki çalışmalarda gösterilmiştir (1, 2). HFpEF yönetimi günümüze kadar yeterince başarılı olmamış olup, mortaliteyi azaltamamış, hastane yatışlarını da az miktarda azaltabilmiştir. Ancak günümüzde ortaya çıkan yeni tedaviler, bu hastalarda umut verici sonuçlar sağlamaktadır (1).

#### KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ VE KOMORBİDİTELER

HFpEF heterojen bir durumu ifade etmekte olup, yaş, hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği gibi birçok durumla ilişkilidir (3-5). HFpEF hastalarının yönetiminde komorbid durumların da yönetimi önem arz etmektedir. Örneğin, hipertansiyon hastalarında kan basıncının sıkı regülasyonunun kalp yetersizliği bulunmayan hastalarda kardiyovasküler sonlanım ve kalp yetersizliği gelişimini azalttığı bilinmektedir (6, 7, 8). Örneğin SPRINT çalışmasında kan basıncının sıkı kontrolünün yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalarda kalp yetersizliği gelişimini azalttığı bilinmektedir (8). HFpEF hastalarında anti-hipertansif tedavi seçimi ve optimal kan basıncı kontrolü ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (1). ACE inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokerleri gibi renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokerlerinin sıklıkla kullanıldığı ve önceki çalışmalardan da yeterli tecrübe olduğu bilinmektedir (9-11). Bu nedenle RAS blokerlerinin seçilmiş HFpEF hastalarında hastaneye yatışların azaltılması için kullanımı zayıf bir öneri ile (sınıf IIb endikasyon) kılavuzlarda yerini almıştır (1, 2). Beta blokerler ise miyokard enfarktüsü öyküsü bulunan hastalar, koroner arter hastalığında ve hızlı ventrikül yanıtli atriyal fibrilasyonda düşünülebilir (1, 11).

HFpEF heterojen bir durumu ifade etmekte olup, yaş, hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği gibi birçok durumla ilişkilidir (3-5). HFpEF hastalarının yönetiminde komorbid durumların da yönetimi önem arz etmektedir. Örneğin, hipertansiyon hastalarında kan basıncının sıkı regülasyonunun kalp yetersizliği bulunmayan hastalarda kardiyovasküler sonlanım ve kalp yetersizliği gelişimini azalttığı bilinmektedir (6, 7, 8). Örneğin SPRINT çalışmasında kan basıncının sıkı kontrolünün yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalarda kalp yetersizliği gelişimini azalttığı bilinmektedir (8). HFpEF hastalarında anti-hipertansif tedavi seçimi ve optimal kan basıncı kontrolü ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (1). ACE inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokerleri gibi renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokerlerinin sıklıkla kullanıldığı ve önceki çalışmalardan da yeterli tecrübe olduğu bilinmektedir (9-11). Bu nedenle RAS blokerlerinin seçilmiş HFpEF hastalarında hastaneye yatışların azaltılması için kullanımı zayıf bir öneri ile (sınıf IIb endikasyon) kılavuzlarda yerini almıştır (1, 2). Beta blokerler ise miyokard enfarktüsü öyküsü bulunan hastalar, koroner arter hastalığında ve hızlı ventrikül yanıtli atriyal fibrilasyonda düşünülebilir (1, 11).

#### SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ VE KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ

EMPEROR-Preserved çalışmasında ise HFpEF hastalarında empagliflozinin etkinliği değerlendirilmiş olup, semptomatik, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $>$ %40, artmış natriüretik peptid

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kocaeli Şehir Hastanesi-Kardiyoloji Kliniği, berhankeskin92@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5879-2245

inhibitörleri ise HFpEF hastalarında kılavuzlarda önerilmemektedir (1, 2).

## KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİNDE DİĞER TEDAVİLER

Konjesyon bulguları olan HFpEF hastalarında diüretikler sıklıkla kullanılmakta olup mortalite açısından gösterilmiş faydası olmamakla beraber semptomatik iyileşme amacıyla kılavuzlarda sınıf I endikasyon önerilmektedir (1, 2, 14). Bunun dışında kalp yetersizliği riskini artıran durumların yönetimi de HFpEF hastalarında önem arz etmektedir. Fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması, diyet ve beslenme önerileri, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet tedavisi, yaşam tarzı değişikliği gibi müdahaleler bu hastaların yönetiminde mutlaka yer almalıdır (1, 2). Ayrıca hasta ve ailesinin eğitimi, psikososyal destek ve hastanın düzenli takibi de oldukça önemlidir. Ayrıca kardiyak rehabilitasyon uygulamalarının da kalp yetersizliği hastalarının yaşam kalitesinde artış sağladığı, hastane yatışlarını azalttığı ve egzersiz kapasitesini artırdığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (22- 27). Bu nedenle kardiyak rehabilitasyon ve egzersiz kılavuzlarda sınıf I endikasyonla önerilmektedir (1, 2).

## SONUÇ

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, morbidite ve mortaliteyle ilişkisi net olarak bilinen bir hastalık olup tedavi seçenekleri günümüzde dahi kısıtlıdır. Mevcut tedaviler genel olarak semptomatik iyileşme ve hastane yatışlarını azaltmaya yönelik olup, bu tedavilerin çoğunluğu ile ilgili net faydasını gösteren kanıtlar bulunmamaktadır. SGLT-2 inhibitörleri bu hastalarda semptomatik iyileşme ve hastane yatışlarının azaltılmasında belirgin fayda sağlamakta, günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Bunların dışında komorbiditelerin yönetimi, yaşam tarzı değişikliği, diyet önerileri, kardiyak rehabilitasyon gibi diğer önerilerin de önemi akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033] [published correction appears in *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):e185] [published correction appears in *Circulation*. 2023 Apr 4;147(14):e674]. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
2. Authors/Task Force Members;, McDonagh TA, Metra M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. doi:10.1002/ehf.2333
3. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.040
4. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2281-2293. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.036
5. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092
6. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(10):1921-1932. doi:10.1097/HJH.0000000000001052
7. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged  $\geq 75$  Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-2682. doi:10.1001/jama.2016.7050
8. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [published correction appears in *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506]. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
9. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-781. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7
10. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril

- in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-2345. doi:10.1093/eurheartj/ehl250
11. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction  $>$  or  $=$  40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):207-209. doi:10.1016/s0002-9149(97)00320-2
  12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
  13. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail*. 2022;15(10):e010080. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080
  14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published online ahead of print, 2023 Aug 25]. *Eur Heart J*. 2023;ehad195. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
  15. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(8):781-791. doi:10.1001/jama.2013.905
  16. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-1392. doi:10.1056/NEJMoa1313731
  17. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-781. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7
  18. Lumbers RT, Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies LC. Do beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system improve outcomes in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction  $>$ 40%?. *Heart*. 2019;105(20):1533-1535. doi:10.1136/heartjnl-2018-313855
  19. Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD012721. Published 2018 Jun 28. doi:10.1002/14651858.CD012721.pub2
  20. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-1395. doi:10.1016/S0140-6736(12)61227-6
  21. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1908655
  22. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial [published correction appears in JAMA. 2009 Dec 2;302(21):2322]. *JAMA*. 2009;301(14):1451-1459. doi:10.1001/jama.2009.457
  23. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-1450. doi:10.1001/jama.2009.454
  24. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1430-1443. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.072
  25. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1735-1743. doi:10.1002/ejhf.1311
  26. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615
  27. Taylor RS, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: Cochrane Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):691-705. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.023