

12. Bölüm

KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE FARMAKOLOJİK DİĞER İLAÇLAR

Mustafa YENERÇAĞ¹

Uğur ARSLAN²

Kalp yetersizliği (KY) tedavisinde birçok klinik durum hedeflemektedir. Temel hedef semptomların, hastaneye yatışların ve mortalitenin azaltılması ile fonksiyonel kapasitenin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Bu hedeflere ilave olarak hastalık progresyonunun yavaşlatılması, sıvı yükünün kontrolde tutulması, natriüretik peptid düzeylerinin azaltılması, yürüme mesafesinde artış sağlanması, sol ventrikül volümlerinde düzelme sağlanması ulaşılması gereken diğer önemli hedefler arasında yer almaktadır. Bu hedeflerin sağlanması için birçok farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yöntemleri geliştirilmiş, geliştirilmeye devam edilmektedir. Bu bölümde, semptomatik iyileşme, KY yatışlarında veya her ikisinde azalma açısından faydaları gösterilen diğer farmakolojik tedaviler anlatılacaktır.

Hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonu (H-İSDN)

İSDN daha çok venöz dilatasyon yaparken, Hidralazin arterlerde vazodilatör etkilidir. Bu ortak klinik etkiyle sistemik vasküler rezistans azalarak kalbin ön ve arka yükünü azaltmış olur. Bu sabit doz kombinasyon tedavisinin tüm düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) hastalarında kullanılması öneren net bir kanıt yoktur.

Bu kombinasyonun klinik yararına dair kanıtlar yetersizdir. Fakat bazı klinik çalışmalar, H-İSDN kombinasyonunun ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışı azalttığını, sol ventrikül fonksiyonlarını, KY semptom ve fonksiyonel kapasiteyi düzelttiğini göstermişlerdir.⁽¹⁾ Özellikle siyah ırkta mortalite yararına ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu sonuçlar, standart optimal medikal KY tedavisine yanıt alınamayan veya kontrendikasyon/intoleransı olan beyazlarda da H-İSDN'in klinik yararlar sağladığını desteklemektedir. H-İSDN kombinasyonu, KY nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) ya da anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), bir beta bloker ve bir mineralokortikoid reseptör antagonist (MRA) tedavisine rağmen fonksiyonel kapasitesi New York Heart Association (NYHA) sınıf III-IV semptomları ile dilate sol ventrikül ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) $\leq$ %45 olan hastalarda düşünülmelidir. Ayrıca ADEİ veya ARB tolere edemeyen semptomatik, SVEF $\leq$ %45 olan hastalarda da düşünülebilir.⁽²⁾ Ülkemizde bu kombinasyon bulunmamaktadır. 37.5/20 mg, günde üç kere başlangıç dozu olacak şekilde, 75/40 mg, günde üç kere kullanımı hedeflenmelidir.

¹ Uzman Doktor, T.C. S.B. SBU Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mustafayenercag@hotmail.com

² Doçent Doktor, T.C. S.B. SBU Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ugurarslan@yahoo.com

Kalp Yetersizliği Tedavisinde Araştırılan Yeni Farmakolojik Ajanlar

Istaroxime: Hücre membranında Na-K-ATPaz pompası inhibisyonu ile sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{++} iyonunun hücre içi hareketini düzenleyen reseptörler üzerinde etki yapmaktadır. Istaroxime, inotrop ihtiyacı olan akut KY hasta gruplarında kullanımı açısından çalışmalar yapılmaktadır.⁽¹¹⁾

Omecamtiv Mercabil: Kardiyak miyozin aktivatörü olan omecamtiv mercabil, miyozin başındaki ATPaz aktivitesini artırarak aktin-miyozin arasında daha fazla çapraz köprü oluşmasını sağlayarak ventrikülün daha güçlü kasılmasına yol açmaktadır. Güvenilirliği, tolerabilite ve etkinliği çalışılmış bu ajanın klinik etkilerinin araştırılması gerekmektedir.⁽¹²⁾

Riyanodin Reseptör Stabilizatörleri: Riyanodin reseptörlerinden kalsiyum iyon sızıntısı depoları boşaltmakta ve uyarı ile hücre içi konsantrasyonu artırabilecek rezervi bozmaktadır. Ayrıca aritmojenik sağ ventrikül displazisi de dahil bazı kardiyomyopatiadaki aritmilerden de bu riyanodin reseptörler defektleri sorumlu tutulmaktadır. Bu reseptörlerin stabilizasyonu KY tedavisinde önemli olabilir.⁽¹³⁾

Relaxin: Korpus luteum ve endometriyumdan salgılanan, cAMP üzerinden nitrik oksit oluşmasını sağlayarak vazodilatasyon yapan bir hormondur. Serelaksinle yapılmış olan pre-RELAX ve RELAX çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, serelaksin tedavisi ile KV ve tüm nedenlere bağlı mortalitede sağlanan %38'lik azalma prognozu oldukça kötü olan bu hasta grubu için değerli olup umut vaat etmektedir.^(14,15)

Gliflozinler: Gliflozinler, renal glomerüllerde yer alan sodyum-glukoz kotransporter-2'nin (SGLT-2) selektif inhibitörleridir. Bu sayede glomerüllerden glukoz Emilimini engelleyerek, serum glukoz düzeylerinin azalmasını sağlarlar. Net fizyolojik etki idrar ile glukoz atılımının artırılmasıdır. Gliflozinlerin bu antidiyabetik etkilerinin yanı sıra, glukoz atılımı ile sodyum itrahını da sağlamış olmaları KY patofizyolojisi düşünül-

düğünde olumlu etki sağlayabilir. Empagliflozin'in KY hastalarında yapılan çalışmasında kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon ve kardiyovasküler ölümleri azalttığı gösterildiğinden,⁽¹⁶⁾ diyabetes mellituslu olgularda empagliflozin kullanımı önerilmektedir.⁽²⁾ Mevcut bulgular, gliflozlerin KY tedavisinde test edilmesinin önünü açmıştır.

Kalp Yetersizliğinde Optimal İlaç Nasıl Olmalıdır?

- Sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzeltmelidir.
- Vazokonstriksiyonu önlemelidir.
- Pulmoner fonksiyonları olumlu etkilemelidir.
- Aritmiyi tetiklememelidir.
- Miyokardiyal oksijen tüketimini artırmamalıdır.
- Yan etki profili az olmalıdır.
- Yaşam kalitesini artırılmalıdır.
- Hastaneye yatış ve mortaliteyi azaltılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986;314: 1547-1552.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 Developed with the special contribution of the Heart Failure Association of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-2200.
3. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. Circ Heart Fail. 2008;1:17-24.
4. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. JAMA. 2013;309:1125-1135.
5. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, et al. ATMOSPHERE Committees Investigators. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2016;374:1521-1532.
6. Cavusoglu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. Expert Opin Pharmacother 2007;8:665-677.
7. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, et al. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodi-

- lator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31: 741-749.
8. Theiss HD, Grabmaier U, Kreissl N, et al. Preconditioning with levosimendan before implantation of left ventricular assist devices. *Artif Organs.* 2014;38:231-234.
 9. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223-1230.
 10. Ghio S, Scelsi L, Latini R, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1345-1353.
 11. Gheorghiade M, Blair JE, Filippatos GS, et al. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2276-2285.
 12. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet.* 2011;378:676-683.
 13. Toischer K, Lehnart SE, Tenderich G, et al. K201 improves aspects of the contractile performance of human failing myocardium via reduction in Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum. *Basic Res Cardiol.* 2010;105:279-287.
 14. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet.* 2009;373:1429-1439.
 15. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Sereixin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:29-39.
 16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.