

8. Bölüm

İVABRADİN

Sefa GÜL¹

KALP YETERSİZLİĞİNDE KALP HIZININ ÖNEMİ

Kardiyovasküler hastalıklarda kan basıncı ve kalp hızı hastaların klinik durumları hakkında genel bir bilgi verir. Kalp hızı kolay takip edilebilmesi, klinik sonuçlarla uyumlu olması, taburculukta ve erken dönemde medikal tedavi ile kontrol altında tutulabilir bir parametre olması yönüyle tedavinin temel hedeflerinden biridir. Artmış istirahat kalp hızı hem genel popülasyonda hem de ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın kalp yetersizliği(KKY) hastalarında artmış mortalite ve morbidite için bağımsız bir göstergedir.^(1,2) Framingham çalışması bazal kalp hızında her 10 vuru/dakika artış için tüm nedenlere bağlı mortalitede % 14 artış meydana geldiğini göstermiştir. Yine aynı çalışma kalp tepe atımı 80 vuru/dakika'nın üstünde olan kişilerde KKY gelişme riskinde artış olduğunu göstermiştir.⁽¹⁾ Asemptomatik katılımcılar üzerinde yapılan MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) çalışmasında kalp hızındaki her 1/dakika artışın sol ventrikül-disfonksiyonu ve kalp yetersizliği gelişim riskinde %4 artış meydana getirdiği gösterilmiştir.³ Kalp hızı, sol ventrikül-disfonksiyonu olan kalp yetersizliği hastalarının prognozlarındalinear olmayan bir rol oynar.^(4,5) SHIFT çalışmasının kontrol gru-

bundaprimer birleşik sonlanım noktası kalp hızı 87/dakika'nın üstündeki olan grupta kalp hızı 70/dakika olan gruba göre iki kat daha yüksek bulunmuştur.⁽⁴⁾

Kalp hızı artışı diyastolik doluş süresini kısaltmakta ve miyokardın oksijen ihtiyacını artırmaktadır ve sonuç olarak kardiyovasküler istenmeyen olaylara zemin hazırlamaktadır. Çalışmalarda, kalp hızının azaltılmasıyla miyokardiyal kontraktilitenin arttığı ve enerji sunumunun iyileştiği gösterilmiştir.⁽⁶⁾ Bu verilerden yola çıkılarak kalp hızının azaltılmasının kardiyovasküler sonlanım noktalarını iyileştirebileceği hipotezi tartışılmaya başlanmıştır. Bu gözlemsel çalışmaların patofizyolojisinde artmış kalp hızına bağlı olarak yüksek vasküler oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, hızlanmış ateroskleroz ve instabil koroner arter plak formasyonunun tetiklediği myokardiyal oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki dengesizlik rol oynamaktadır.⁽⁷⁾ Özellikle kalp yetersizliği hastalarında kompensatuvar mekanizma olarak devreye giren nörohumoral aktivite ve sempatik aktivitede artışa bağlı olarak artmış kalp hızı görülmektedir.⁽⁸⁾ Bu kısır döngü, ventrikül miyokardının artmış oksijen ihtiyacının karşılanamamasına bağlı olarak pompa fonksiyonunda etkisizleşme ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ile seyreder.⁽⁹⁾ Çok merkezli çalışmalarda yüksek

¹ Uzman Doktor, S.B.Ü. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sefagul.dr@gmail.com

gruplarında hedef beta bloker dozuna sadece hastaların % 25 inde ulaşılmıştır.⁽²¹⁾

Akut dekompanse kalp yetersizliği ile yeniden hastane yatışının hastalığı yönetmek açısından oluşturduğu yükü ve mortaliteye olan etkilerini göz önüne alındığında ve ilacın faydalarına bakıldığında ivabradin kullanılarak etkin kalp hızı kontrolü sağlamanın önemini anlamaktayız. Yeterli çalışmalar bulunmasa da elimizdeki bulgular akut kalp yetersizliğinde hastanede yatarken ve taburculuk sonrası erken dönemden itibaren ivabradin kullanımının faydalı olabileceğini göstermektedir.⁽¹⁴⁾ İvabradinin kullanımının maksimal dozdan beta bloker kullanımına digoksin eklenmesi kombinasyonu ile kıyaslandığında ne derece etkin olduğu bilinmemektedir.

Akut kalp yetersizliği hastalarında kullandığımız pozitif inotropik ajanlar taşikardiye sebep olabilmekteler. Bu hasta gruplarında inotropik etkiyi bloke edecek beta bloker ve ya nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerini kullanmamaktayız. Bu durumda izole olarak kalp hızını düşüren, negatif inotropik etkisi bulunmayan ivabradin ilk seçenek olarak akla gelmelidir.

KARDİYOJENİK ŞOK TEDAVİSİNDE İVABRADİN

Kardiyojenik şok, tedavi ve yönetimi zor ve oldukça kompleks bir klinik tablodur. Kardiyojenik şok tablosunda ivabradin kullanımı ile ilgili kısıtlı miktarda bilgi vardır. Barilla ve arkadaşları yaptıkları ST elevasyonlu myokard infarktüsü geçiren ve kardiyojenik şok tablosunda olan hastalarda ivabradin kullanımının kısa sürede ejeksiyon fraksiyonunda daha iyi bir toparlanma sağladığını gözlemlemiş ve rapor etmişlerdir.⁽²²⁾ Bununla birlikte kardiyojenik şok tedavisinde ivabradin kullanımı ile ilgili net veriler bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987; 113: 1489-1494.
2. Palatini P and Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considera-

- tions. *J Hum Hypertens*. 1997; 11: 19-27.
3. Opdahl A, Ambale Venkatesh B, Fernandes VRS, et al. Resting heart rate as predictor for left ventricular dysfunction and heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1182-1189.
4. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:886-894.
5. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:817-821.
6. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation*. 2004; 109: 1674-1679.
7. Custodis F, Schirmer SH, Baumhake M, et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1973-1983.
8. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1257-1263.
9. Custodis F, Reil JC, Laufs U, et al. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular continuum. *J Cardiol*. 2013; 62: 183-187.
10. Bui AL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, et al. Admission heart rate and in-hospital outcomes in patients hospitalized for heart failure in sinus rhythm and in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2013; 165: 567-574.
11. Laskey WK, Alomari I, Cox M, et al. AHA getwiththe-guidelines®-heart failure program. Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and rehospitalization. *J Am Heart Assoc*. 2015; 22: e001626.
12. Lourenco P, Ribeiro A, Cunha F, et al. Is there a heart rate paradox in acute heart failure? *Int J Cardiol*. 2015;203:409-414.
13. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I (f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 1938-1945.
14. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The Euro Heart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003; 24: 464-474.
15. Bois P, Bescond J, Renaudon B, et al. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol*. 1996; 118: 1051-1057.
16. Deedwania P. Selective and specific inhibition of If with ivabradine for the treatment of coronary artery disease or heart failure. *Drugs*. 2013; 73: 1569-1586.
17. Tardif JC, Ford I, Fox K, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in

- patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2529-2536.
18. wedberg K, Komajda M, BöhmM, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376: 875–885.
 19. Parenica J, Spinar J, Vitovec J, et al. Long-term survival following acute heart failure: the Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main). *Eur J Intern-Med*. 2013;24: 151-160.
 20. Bertomeu-Gonzalez V, Nunez J, et al. Heart rate in acute heart failure, lower is not always better. *Int J Cardiol*. 2010; 145:592-593.
 21. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*.2010;12:1076-1084.
 22. Barilla F, Pannarale G, Torromeo C, et al. Ivabradine in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A preliminary randomized prospective study. *Clin Drug Investig*. 2016;36:849-856.