

KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE ESKİ DÜŞMAN, YENİ DOST: BETA BLOKERLER

Ahmet Alpman*

ÖZET

Yapılmış çalışmaların ortaya çıkardığı gerçek; beta blokerler, stabil, NYHA class II-III kalp yetmezlikli hastalarda, ani ölümleri ve total mortaliteyi azaltmaktadır. ACE inhibitörlerine ek olarak çok küçük dozlardan başlanıp tolere edebileceği doza kadar artırılıp kullanılabilir. Bu grup hastalarda ani ölüm ve total mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu ispatlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Beta blokerler, Kalp yetmezliği,

SUMMARY

Old enemy but new friend in treatment of heart failure: beta blockers

It is clear from the clinical trial evidence that beta-blockers have a profound effect on the major cause of death in patients with class II or III heart failure, ie, sudden death. When beta-blockers are added to a therapeutic regimen that already includes ACE inhibitors, they decrease the occurrence of sudden death and total mortality. The important principles are the dosage must be started low and titrated upward, as tolerated; and beta-blockade should be started after the patient has stabilized.

Key words: Beta blockers, heart failure,

Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, valvüler kalp hastalığı gibi, onu oluşturan nedenlerin saptanması ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen büyük bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Tedavide önemli ilerlemeler olmakla birlikte prognoz hala iyi değildir. 5 yıllık yaşam tipik olarak %25-40 civarındadır ve bu oran kanserdeki benzerdir. Toplumda yaşlı hastaların oranının artmasıyla bu oranlar daha da artabilir. Kalp yetmezliği tedavisindeki ilerlemeler son 5 yılda ivme kazanmıştır.

Kalp yetmezliğinde tedavide semptomların giderilmesine yönelik tedavi olduğu kadar, bu etyolojiye yönelik tedavi de yapılmalıdır. Farmakolojik tedavi, bilindiği gibi sıvı retansiyonuna, azalmış kardiyak outputa, ve artmış preload'a karşı yapılmaktadır.

Kalp yetmezliği tedavisinde amaçlar

1. Hastalığın progresyonunu önlemek,
2. Kalp yetmezliği geliştiği zaman morbiditeyi mümkün olduğu kadar azaltmak; hastanın hayat kalitesini yüksek tutmak,

3. Kalp yetmezliğini takiben gelişen mortaliteyi azaltmak.

Klinik pratikte daha çok bu hedeflerin ikincisi ile uğraşılırdı. Ancak son zamanlarda yapılmış ve yapılmakta olan büyük ve kontrollü çalışmalarda, kalp yetmezliğinin progresyonunu önlemeye yönelik ve prognozu, dolayısı ile survivali düzeltmeye yönelik çabalar hedeflenmeye başlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kalp yetmezliğinin görülmesini veya progresyonunu önleyen, mortaliteyi azaltan ilaçlar kalp yetmezliği tedavisinde ön plana geçmiştir. Bu ilaçlar; ACE inhibitörleri, beta blokerler, ve ACE inhibitörleri ile kombine karvediloldür.

Kalp yetmezliğinde ACE inhibitörlerinin başarısı, dikkatleri renin-anjiyotensin sistemine ve bunun sempatik sinir sistemi ve kalbin nöroendokrin stimülasyonu ile ilgisine çekmeye başladı. Dolaşımdaki norepinefrin düzeylerinin kalp yetmezlikli hastalarda yükselmiş olması(1) ve bu hastalarda hayatı tehdit eden aritmilerin artmış olması(2), norepinefrinin kalp yetmezlikli hastalarda kalp yetmezliğinin ortaya çıkışını ve progresyonunu kolaylaştırıcı bir madde olduğu görüşünün hakim

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim dalı

olmaya başlamasına yol açmıştır. Böylece bu hastalarda fizyolojik bir cevap olarak düzeyleri artan norepinefrinin modülasyonu ile bu hastalarda total mortalitede ve ani ölümlerde azalma sağlanabilmiştir.

25 yıl kadar önce kalp yetmezliğinin artmış semptomatik aktivite ile beraber olduğu biliniyordu, fakat bu artışın, deprese miyokarda karşı geliştirilen kompensatuar bir mekanizma ile olduğu fikri hakimdi ve beta bloker tedavinin kontrendike olduğu düşünülürdü.(3) 1975 de dilate kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliklerinde beta blokerlerin sürpriz olumlu etkileri hakkında bir çalışma yapıldı(4). Bu çalışma ile beta bloker verilen hastalarda semptomlarda belirgin iyileşme, çalışma kapasitesinde artış bulunmuştu. Böylece bu çalışma, yıllar sürecektir uzun bir koşunun ilk adımını oluşturdu. İskemik olmayan kalp yetmezlikli hastalarda beta bloker ile hemodinamik ve klinik yarar sağlandığını ilk ortaya çıkaranlar Waagstein ve ark dır(4).

Kalp yetmezliğinde beta bloker kullanımı ile ilgili büyük çalışmalar (Tablo 1)

Mİ sonrası yapılan çalışmalarda dikkati çeken bir konu da beta blokerlerin, özellikle diabetes mellitus, sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği gibi risk faktörleri olan hastalarda kullanımının daha çok yarar sağladığı olmuştur(5,6).

The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC)(6) çalışması, bu hastalarda beta blokerin ölüm ve transplant gereksinimi üzerine etkilerini araştıran ilk geniş çok merkezli çalışmadır. Bu çalışmada 383 idyopatik dilate kardiyomyopati hasta, metoprolol ve plasebo olarak randomize edilmiş ve metoprolol dozu hastanın tolere edebileceği doza kadar (10-150 mg/gün) artırılmıştır. Sonuçlarda metoprololun bu hastalarda ölüm ve transplant gereksinimini %34 oranında azalttığı gösterilmiştir. Transplantasyon gereksinimini de azaltmış olması, metoprololun pompa yetmezliğinin progresyonunu da önlediğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada metoprololun hastalarda egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini artırdığı ve ejeksiyon fraksiyonunu düzelttiği de ispatlanmıştır.

MDC çalışması sonrasında, alfa bloker özelliği de bulunan ve selektif olmayan bir beta bloker olan karvedilol ile US ve Avustralya-Yeni Zelanda (ANZ) çalışmaları(7,8,9,10,11,12) başlatılmış ve karvedilolun, egzersiz performansına, klinik olaylara, değişik derecelerdeki kalp yetmezlikli hastalar üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

US carvedilol çalışması 4 parçadan oluşmaktadır. İlk çalışmada (7) 366 hafif kalp yetmezliği olan has-

ta (EF ≤%35) incelenmiştir. Birincil son nokta (Pirimer endpoint), kalp yetmezliğinden ölüm, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve kalp yetmezliği ile ilgili ilaç gereksiniminin artması ile karakterli "klinik progresyon" idi. Çalışma ile klinik progresyon plaseboda %21, karvedilolde ise %11 bulunmuş, böylece birincil son noktada %48 azalma elde edilmiştir.

US carvedilol programı ile hafif-orta dereceli kalp yetmezlikli hastalarda daha sonra 2 ek alt çalışma daha gerçekleştirildi: "the Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise" (PRECISE) (9) ve "the Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA)(8). Bu çalışmalar doz çalışmaları idi. Bu çalışmalarda hastalar plaseboya karşı düşük, orta ve yüksek doz karvedilola karşı gruplandırıldılar. Dördüncü çalışma ise class IV kalp yetmezlikli hastalarda yapıldı. Bu çalışmalarda egzersiz toleransında düzelme rapor edilmemesine rağmen karvedilol, dozla orantılı olarak semptomlarda düzelmeye ve ejeksiyon fraksiyonunda artışa yol açtı. Bütün bu 4 çalışma sonucunda kardiyovasküler nedenlerden dolayı ölümler ve hastaneye yatışlarda % 38, total mortalitede ise %65 azalma elde edildi.

Karvedilol programının ANZ çalışmasında ise iskemik kalp hastalığı olan 415 hasta 19 ay süre ile izlendi. 19 ay sonunda kalp yetmezliğinin kötüleşme epizodları plasebo ve karvedilol grubunda benzerdi, ancak her hangi bir nedenden dolayı hastaneye yatışlar ve ölüm oranları karvedilol grubunda %26 daha azdı.

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) (13, 14) çalışmasında 641 hasta bisoprolol ve plasebo grupları olarak randomize edildi. Sonuçta mortalitede %20 azalma elde edildi. Fakat bu oran istatistik olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte bu çalışmanın bir alt grubunda bisoprolol ve plasebonun fraksiyonel kısalma üzerine etkisi incelendi. Bisoprolol ile fraksiyonel kısaltmada artış oluşanlarda mortalitede azalma oluşurken hastaların küçük bir kısmında ise bisoprolol ile fraksiyonel kısaltmada azalma ve mortalitede artış görüldü.

Bu ilk çalışmalar ile kalp yetmezliğinde beta blokerlerin yararlı olabileceğine dair hipotezin altı çizildi. Fakat bu çalışmalar mortalite çalışmaları değildi. Bunun üzerine 2 büyük mortalite çalışması planlandı: CIBIS-II ve Metoprolol CR Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF).

CIBIS-II çalışması (15) NYHA class III-IV grup 2647 ambulatuar hastayı kapsıyordu. Bu hastaların %59'u iskemik orijinli, ve ejeksiyon fraksiyonu ≤ %35 idi.

Tablo 1. Kalp yetmezliğinde beta bloker kullanımı ile yapılmış büyük çalışmalar

Çalışma	Tedavi	Sonuç	Yorum
MDC(6)	Metoprolol ve plasebo, NYHA II / III	Metoprolol survival açısından plaseboya eş ancak klinik durumu düzeltiyor	Beta blokerlerde ilk çok klinik çalışma merkezli
CIBIS-I(13, 14)	Bisoprolol ve plasebo, NYHA II / III	Bisoprolol survival üstüne olumlu	
Carvedilol US(7)	Karvedilol ve plasebo, NYHA II / III	Karvedilol, morbidite ve mortalitede plasebodan üstün	Mortalite çalışması değil, class IV hasta sayısı fazla değil
ANZ Trial(12)	Karvedilol ve plasebo, NYHA I / II	Karvedilol, morbidite ve mortalitede plasebodan üstün	Koroner arter hastalığına bağlı hafif kalp yetmezliğinde beta blokerler yararlı
CIBIS-II(15)	Bisoprolol ve plasebo, NYHA III / IV	Bisoprolol survival üstüne plasebodan daha yararlı	Çalışma, survivalde anlamlı olumlu etkiden dolayı erken sonlandırıldı
MERIT-HF(16)	Metoprolol XL ve plasebo, NYHA II-IV	Metoprolol tüm nedenlere bağlı mortaliteyi düşürüyor	Kalp yetmezliğinde beta blokerler ile yapılmış en büyük randomize çalışma

Hastaların %83'ü class III, %17'si ise class IV idi. Bisoprolol bu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %32 oranında azalttı. Bisoprolol mortalitede üzerindeki başarısını esas olarak ani ölümleri azaltarak (%45 oranında azalış) yapmıştı.

Beta blokerlerin mortalite üzerindeki olumlu etkilerini ispatlayan, tamamlanmış en büyük çalışma olma özelliğini taşıyan MERIT-HF çalışması 13 Avrupa ülkesi ve ABD de (16) gerçekleştirildi. Çalışma, 3991 hasta üzerinde randomize çift kör olarak yapılmıştı ve survival ile ani ölüm, kalp yetmezliğinden hastaneye yatışlar ve hayat kalitesi gibi parametreler üzerine uzun etkili metoprolol ile plasebonun etkileri karşılaştırılmıştı. Hastaların %41'i NYHA class II, %55'i class III, ve %3.5'u ise class IV idi. Ortalama ejeksiyon fraksiyonu %28 idi. Koroner arter hastalığı hastaların %65'inde, eski MI %48'inde, hipertansiyon %44'ünde ve diabetes mellitus ise % 25'inde vardı. Hastaların %89'u ACE inhibitör tedaviyi, %7'si anjiyotensin II blokerlerini, %90 diüretikleri, %63'ü digitalis, %50'si aspirini, ve %29'u ise lipid düşürücü ajanları kullanıyordu. Metoprolol XL, 12.5 ve 25 mg olarak başlandı ve 200 mg/günlük doz hedeflenerek tolere edilemediği düzeye kadar 2 haftalık aralıklarla artırıldı. Final ortalama doz 159 mg/gündü. Bir yıl sonra ilacı bırakma yüzdeleri plasebo ve metoprolol grubunda benzerdi. Bu, metoprololun oldukça iyi tolere edildiğini gösteriyordu. 1 yıl sonra total mortalite plaseboda

%11 iken metoprololda %7.2 bulundu ki bu, metoprolol ile total mortalitede anlamlı %34'lük azalmaya karşılık geliyordu. Kardiyovasküler mortalitede %38, ani ölümden %41 ve kalp yetmezliği mortalitesinde ise %49 oranında azalma bulundu. Bu olumlu etkiler NYHA class, ejeksiyon fraksiyonu, cins, iskemik veya non iskemik orijinli subgruplarının hepsinde bulundu. Çalışma 1997'de başlatıldı ve 2000 yılına kadar devam edilmesi planlandı. Fakat metoprololun, tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine oldukça olumlu etkisi görülünce çalışma erkenden sonlandırıldı.

MERIT-HF ve CIBIS-II çalışmaları, kalp yetmezliği olan hastalarda survival üzerine beta blokerlerin olumlu etkilerinin gösterildiği şimdiye kadar yayınlanmış en büyük çalışmalardı. Her iki çalışmadan çıkan sonuçlar birbirine benzerdi: Kalp yetmezliğinin en büyük nedeni iskemik kalp hastalığı idi ve kronik kalp yetmezlikli hastalardaki ölümlerin en büyük nedeni ise ani ölümler idi. Beta blokerler, ani ölümleri %40'dan fazla bir oranda önlüyorlardı. Beta blokerler bu anti aritmik özellikleri yanında, ayrıca kalp yetmezliğinin progresyonundan kaynaklanan ölümleri ve hastaneye yatma gereksinimini de azaltıyorlardı. Bu etkilerinin mekanizmaları ise, net olmamakla beraber, beta blokerlerin anti iskemik etkilerinin de olması, sol ventrikül geometrisi ve fonksiyonuna olumlu katkıları ve miyokard metabolizmasını düzeltici etkileri olabilir(17).

SONUÇ

Kalp yetmezliği olan hastalarda tedavinin en önemli yapıtaşlarını diüretikler ve ACE inhibitörleri oluşturur. Diüretikler semptomları geriletmekle birlikte sol ventrikül disfonksiyonunu düzeltmezler ve mortalite üzerine aldosteron antagonistleri dışında belirgin etkileri yoktur. ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı halinde kalp yetmezliğinin bütün sınıflarında egzersiz toleransı ve semptomlar düzelmekte, hastalığın progresyonu ve hastaneye yatış gereksinimleri azalmakta ve survival uzamaktadır. Bununla birlikte ACE inhibitörleri ani ölümlere karşı belirgin bir koruma sağlamamakta ve ejeksiyon fraksiyonu normal olduğu takdirde kullanma endikasyonu bulunmamaktadır. Digoxin ise, semptomları düzeltilmesi amacıyla palyatif olarak kullanılmakta, survival üzerine olumlu etkisi bulunmamaktadır.

55.000 den fazla hastayı kapsayan, içlerinde 25 uzun süreli çalışmanın da bulunduğu 55'den fazla randomize çalışmada beta blokerlerin mortaliteyi %10-%48 arasında azalttığı bulunmuştur. Mortalite azalmasının bu kadar geniş bir aralıkta olması, beta blokerlerin yararlı etkilerinin, bir sınıf etkisi olmadığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda lipofilik beta blokerler (örn. timolol, karvedilol, metoprolol XL) hidrofilik beta blokerlere göre (atenolol, sotalol gibi)

daha üstün bulunmuştur. Halen selektif (metoprolol XL gibi) beta blokerlerin non selektif (karvedilol gibi) olanlara üstün olup olmadığı net değildir.

Ancak yapılmış çalışmalar ortaya çıkardığı gerçek; beta blokerler, stabil, sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu NYHA class II-III kalp yetmezlikli hastalarda, kullanımına intolerans veya kontrendikasyon olmadıkça, ACE inhibitörlerine ek olarak çok küçük dozlardan başlanıp tolere edebileceği doza kadar artırılıp kullanılabilir. Bu grup hastalarda yaşam kalitesi ve mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu ispatlanmıştır. Class I (asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu) ve class IV (çok ciddi sol ventrikül disfonksiyonu) hastalardaki mortalite üzerine etkileri ise çok net değildir.

Beta blokerlerin kalp yetmezlikli hastalarda kullanımına ait karanlık noktalar, devam etmekte olan çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bucindolol ile yapılan BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial) ve karvedilol ile yapılan COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial) çalışmaları, ileri kalp yetmezlikli (class III-IV) hastalarda, beta blokerlerin survivale etkisini araştırmaktadır. COMET (carvedilol or metoprolol) çalışmasında ise beta1 selektif ajan olan metoprolol, non selektif bir ajan olan karvedilol ile kıyaslanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cohn JN, Levine TB, Olivaria MT ve ark. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
2. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL ve ark. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618-24.
3. Hotline editorials. The merit of beta1-blockade in heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 1761-63.
4. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E ve ark. Effect of metoprolol CR/XL in chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
5. Held P. Effects of beta blockers on ventricular dysfunction after myocardial infarction: tolerability and survival effects. *Am J Cardiol* 71(suppl): 1993; 39C-44C.
6. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg ve ark. for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
7. Colucci WS, Packer M, Bristow MR ve ark. for the US Carvedilol Heart Failure Study Group: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
8. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT ve ark. for the MOC-HA Investigators: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
9. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD ve ark. for the PRECISE Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-9.
10. Packer M, Bristow MR, Cohn JN ve ark. for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group: Effect of carvedilol on morbidity and mortality in chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
11. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group: Effects of carvedilol, a vasodilator beta-blocker.

- ker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-8.
12. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group: Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
 13. CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
 14. Lechat P, Escolano S, Golmard JL ve ark. on behalf of the CIBIS Investigators: Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997; 96: 2197-205.
 15. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 16. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
 17. Cleland JGF, Bristow MR, Erdmann E ve ark. Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? *Eur Heart J* 1996; 17: 1729-39.