

DERLEME

## Kalp Yetersizliğinin Farmakolojik Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Nöroendokrin ve İmmün Yanıtın Baskılanması

Aysel AYDIN, Uğur YUVANÇ, Jale CORDAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

Kalp yetersizliği (KY) kalp kasının fonksiyonlarının ve nörohormonal düzenin bozulmasına bağlı olarak dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz kaldığı bir klinik sendromdur. Bugün tedavide esas amaç, fizyopatolojiye dayanarak kalp yetersizliğine neden olan ve kötüleştiren olaylar zincirini durdurmaaktır. Birinci basamak tedavide kullanılmakta olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta blokerlerin bu amaca hizmet ederek mortalite ve morbiditeyi ciddi anlamda azalttığı çok sayıda büyük çalışma ile gösterilmiş olup, anjiyotensin II tip I reseptör blokerleri, endotelin blokajı, nötral endopeptidazların inhibisyonu, natriüretik peptidler ve immün yanıtı baskılayan ajanların kullanımı henüz netlik kazanmamasına rağmen pilot çalışmalarla faydalı etkileri gösterilmiştir. Bu derlemede KY'nin kanıta dayalı tedavisi ile birlikte nöroendokrin ve immün yanıtın baskılanmasına yönelik yeni yaklaşımlar gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjestif kalp yetersizliği. Yeni tedaviler. Anjiyotensin reseptör blokerleri. Endotelin reseptör antagonistleri. Natriüretik peptidler. Nötral endopeptidaz inhibitörleri.

### Novel Approaches in Pharmacological Therapy of Heart Failure: Suppression of Neuroendocrine and Immune Response

### SUMMARY

Heart failure is a clinical syndrome in which the heart muscle is insufficient to supply the metabolic demands of the tissues due to its impaired neurohormonal state as well as functions. Today, by taking the physiopathology into consideration, the main aim of the therapy is to terminate chain reaction causing and exacerbating the heart failure. In working towards the aim stated above, it was shown in many large-scaled trails that the angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers, which are utilized as the first step in therapy, reduce mortality and morbidity rates. Angiotensin receptor blockers, endothelin receptor antagonists, neutral endopeptidase inhibitors, natriuretic peptides and immune suppressing agents showed beneficial effects in pilot trials, however their necessity is not clear. In this review, evidence based treatment of congestive heart failure and new approaches for the inhibition of neuroendocrine and immune responses were evaluated.

**Key Words:** Congestive heart failure. Novel therapy. Angiotensin receptor blockers. Endothelin receptor antagonists. Neutral endopeptidase inhibitors. Natriuretic peptides.

Konjestif kalp yetersizliği (KY) kalp kasının fonksiyonlarının ve nörohormonal düzenin bozulmasına bağlı olarak dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz kaldığı klinik bir sendromdur. Halen 65 yaş ve üzerinde en sık hastaneye yatış nedenlerinden biridir. Yeni tedavi stratejileri ve ajanlar geliştirilmesine rağmen, hastalığın prognozunda önemli bir iyileşme sağlanamamış olup sürvi oldukça kısadır. Tanı konulduktan sonra erkek olguların %75'i; kadın olguların %65'i 5 yıl içinde kaybedilmektedir<sup>1</sup>. Bugün KY tedavisinde temel amaç KY'ye neden olan ve kötüleştiren olaylar zincirini durdurmaaktır. KY'nin fizyopatolojisinin anlaşılmasıyla yeni ajanlar klinik kullanıma girmekle beraber kalp transplantasyonu ve gen terapisinin gelecekteki tedaviler olabileceği düşünülmektedir. Tablo I'de KY'nin

fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler görülmektedir.

Konjestif KY denildiğinde genellikle sistolik yetersizlik anlaşılmaıyla beraber, KY diyastolik ve sistolik yetersizlik olmak üzere iki alt başlıkta incelenmelidir; keza karşımıza kalp yetersizliği semptomları ile çıkan olguların üçte birinde sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal bulunmakta ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı KY tanısı konulmaktadır<sup>2</sup>. Konjestif KY genellikle diyastolik kalp yetersizliği ile başlar ve zaman içinde sistolik kalp yetersizliği gelişir, sistolik KY'li olguların hemen hepsinde miyokardın hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. Sistolik KY'nde kullanılan ilaçların diyastolik KY'de de kullanılıp fayda sağlanması bu görüşü desteklemektedir.

### Kalp Yetersizliğinde Güncel Tedavi

Kalp yetersizliği tedavisi iki büyük kategoriye ayrılarak değerlendirilmektedir. Bunlardan biri altta yatan nedene yönelik tedavi, diğeri ise ortaya çıkmış kalp yetersizliğinin tedavisidir. Bu derlemede başlangıçta KY tedavi kılavuzlarında yer alan kanıta dayalı, ardından da bugün KY'nin fizyopatolojisinde önemli yer tuttuğu düşünülen

Geliş Tarihi: 26.03.2002  
Kabul Tarihi: 04.02.2003

Araş. Gör. Aysel AYDIN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı  
Görükle/BURSA  
Tel: 0 224 4428819  
Fax: 0 224 4428187

nörohormonal ve immün yanıtın baskılanmasına yönelik farmakolojik tedavilerden bahsedilecektir.

### Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Kalp yetersizliğinde tedavi stratejileri daha çok nöroendokrin yanıtı baskılamak yönünde gelişim göstermektedir. Kalp yetersizliğinin oluşmasında ve ilerlemesinde renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sistemi en önemli role sahiptir. Oluşan anjiyotensin II, anjiyotensin II tip1 reseptörleri ile tüm kardiyovasküler sistemde zararlı etkilere neden olmaktadır. Anjiyotensin II aynı zamanda sempatik adrenerjik sistemin aktivasyonu, vazopressin/antidiüretik hormon salınımı, endotelin, serbest oksijen radikallerinin düzeyinde artış gibi diğer zararlı nörohümorale mekanizmaları da aktive etmektedir<sup>3,4</sup>. Günümüzde KY tedavisinde en önemli hedeflerden biri anjiyotensin II'nin yukarıda özetlenen olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak olmuştur.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II'nin yol açtığı vazokonstriksiyonu akut olarak ortadan kaldırır, uzun dönemde de aldosteron salınımını kısıtlayıp sodyum retansiyonu ve potasyum kaybını azaltırlar<sup>5</sup>. Ayrıca uzun dönem etkileriyle vasküler düz kas hipertrofisini azaltmakta, endotel fonksiyonlarını iyileştirmekte ve dolaşımda bulunan endotelin gibi vazokonstriktör maddelerin serum düzeylerini azaltmaktadır<sup>6-7</sup>. Bradikinin yıkımını da azaltan ACE inhibitörleri, artan bradikinin düzeyleri ile sol ventrikül doluş basıncını düşürüp, renal kan akımını artırır ve aldosteron üretimini azaltırlar<sup>8</sup>. ACE inhibitörleri üzerine çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Kronik KY'li, fonksiyonel sınıf II-IV olgularda CONSENSUS I<sup>9</sup>, SOLVD-Treatment<sup>10</sup>, V-HeFT II<sup>11</sup> çalışmaları yapılmış ve mortalitede ortalama %25'lik bir azalma saptanmıştır. AIRE<sup>12</sup>, TRACE<sup>13</sup> çalışmaları ise miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonu gelişen olgularda yapılmış ve sonuç olarak ortalama %18 mortalite azalması tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarla doku RAA sisteminin belirgin KY semptomları bulunmasa da sistolik fonksiyon bozukluğunda aktive olduğu bildirilmektedir<sup>14-16</sup>; SOLVD-prevention<sup>14</sup>, SAVE<sup>15</sup> çalışmaları ile asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonlu olgularda mortalite, KY kliniğinin ilerlemesine bağlı hastaneye yatış, tekrarlayan miyokard infarktüsü sıklığında azalma olduğu bildirilmektedir<sup>16</sup>.

Elimizde varolan çalışmalar ACE inhibitörü tedavisinin semptomlardan bağımsız olarak KY'nin her evresinde hastalığın progresyonunu yavaşlattığı, mortalite ve morbitideyi azalttığı göstermektedir<sup>9-18</sup>. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri "American College of Cardiology/American Heart Association"un 2002 yılında yayınlanan KY tedavisi kılavuzunda semptomatik ve asemptomatik tüm KY'li olgular için sınıf I endikasyonla ilk seçenek olarak önerilmektedir<sup>17</sup>.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin sık karşılaşılan yan etkileri öksürük, ilk doz hipotansiyonu, anjiyonörotik ödem, hiperpotasemi ve ortostatik hipotansiyondur. İlacın mutlak kontrendikasyonları ise anjiyonörotik ödem, anürik renal yetmezlik ve gebelik-

tir. Sistemik kan basıncı düşük seyrediyorsa (sistolik kan basıncı 80 mmHg'den düşük), serum kreatinin seviyesi 3 mg/dl'den yüksekse, bilateral renal arter stenoza varsa, serum potasyum düzeyi 5.5 mmol/l'den yüksekse çok dikkatli kullanılabilir<sup>17</sup>. ATLAS çalışmasının sonuçlarında da gösterildiği üzere ACE inhibitörlerinin, hastanın tolere edebileceği en yüksek dozda kullanılması önerilmektedir<sup>18</sup>.

### Angiotensin II Tip 1 Reseptör Antagonistleri

Kalp kasında anjiyotensin II yapımının %80'i ACE yoluyla, %20'si diğer yollarla olmaktadır. Uzun süreli ACE inhibitörü kullanımı sonucu renin ve anjiyotensin I düzeyleri artmakta, başlangıçta sağlanan anjiyotensin II düzeyi düşüklüğü zamanla kimaz yolu gibi diğer yollarla anjiyotensin II'nin üretimiyle başlangıç düzeylerine ulaşmaktadır. ACE inhibitörleri, tüm anjiyotensin reseptörlerinin aktivitelerini azaltmaktadır, anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARB) ise sadece anjiyotensin II tip 1 reseptörlerini bloke ederken, diğer reseptörler (tip 2,3,4) üzerinden etki devam etmektedir. Kalp yetersizliği tedavisinde ARB'lerin tek başlarına ya da ACE inhibitörleriyle birlikte kullanılmaları ile ilgili devam eden çalışmalar olmakla birlikte bu alanda henüz hiçbiri birinci basamak tedaviye girmemiştir<sup>17</sup>. ACE inhibitörleri ile ARB'lerin karşılaştırıldığı ilk çalışma olan ELITE I<sup>19</sup> ile losartanın kaptoprile tercih edilebileceği yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Bunun üzerine 3000 vakalılık bir seride düzenlenen ELITE II<sup>20</sup> çalışması ile beklenen sonuçlar elde edilememiş, kaptopriline mortalite ve morbidite üzerine losartandan daha faydalı olduğu gösterilmiştir.

Anjiyotensin reseptör antagonistleri ve ACE inhibitörlerinin birlikte kullanımının etkisini göstermek için de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan RESOLVD<sup>21</sup> çalışmasında enalapril ve candesartan kombinasyonunun remodeling ve klinik sonuçlar bakımından en iyi neticeyi verdiği bildirilmiştir. Yine benzer amaçla yapılan Val-HeFT<sup>22</sup> çalışmasında ise en iyi tedavi seçeneğinin beta blokör ve ACE inhibitörü kombinasyonu olduğu ortaya çıkmıştır. Alt grup analizinde valsartan, ACE inhibitörü, beta bloker kombinasyonunun yararlı olmadığı, ARB'lerin ACE inhibitörü almayan grupta mortalite ve morbidite üzerine faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. ARB'lerin bir diğer hasta grubu olan postinfarktüs olgulardaki kullanımıyla ilgili olan OPTİMAAL<sup>23</sup> çalışması sonucunda da losartanın kaptoprile üstünlüğü gösterilememiştir, benzer vaka grubunda valsartanla yapılan VALİANT çalışması devam etmektedir<sup>24</sup>. Tüm bu çalışmaların ışığında ARB'lerin KY bulunan olgulardaki kullanımını halen ACE inhibitörünün verilemediği durumlarla sınırlıdır<sup>17,22-24</sup>.

### Düretikler

Asemptomatik veya hafif KY'nde [New York Heart Association (NYHA) sınıf I-II] ilk kullanılacak ilaçlar arasında değildir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü de içeren vazodilatör tedavi alan, tuz kısıt-

## Kalp Yetersizliğinin Güncel Tedavisinde

lamasına rağmen semptomları gerilemeyen veya ilerleyen hastalarda periyodik olarak kullanılmalıdır, sınıf III kalp yetersizliği olan olgularda günlük olarak kıvrım diüretigi kullanımı gereklidir<sup>25</sup>. Bu ilaçların uzun süreli kullanımının mortaliteyi azaltıp azaltmadığı tartışmalıdır. Diüretiklerin KY'de su ve sodyum retansiyonunu düzelteren en düşük dozda kullanılması önerilmektedir<sup>17</sup>, uzun süreli kullanımları önemli elektrolit denge bozuklukları oluşturabileceğinden hastaların dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Diüretiklerin KY'nin erken evrelerinde kullanımının renin anjiotensin sisteminin uygunsuz aktivasyonuna yol açacağı dikkate alınmalıdır. Ancak fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf III-IV, ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 35 olan olguların incelendiği RALES<sup>26</sup> çalışmasının sonuçları spironolaktonun kalp yetersizliğinin tedavisinde diğer diüretiklerden farklı bir yeri olduğunu göstermiştir. Bu çalışma sonuçları ile ACE inhibitörü, digoksin ve kıvrım diüretigini içeren standart tedaviye spironolakton eklenmesinin total mortaliteyi %30, KY nedeniyle hastaneye yatışı %35 azalttığı bildirilmiştir<sup>26</sup> ve düşük doz spironolakton, semptomatik KY'li olgularda birinci basamak tedaviye girmiştir<sup>17</sup>.

### Beta Blokerler

Kalp yetersizliğinde sempatik sinir sisteminin aktive olduğu ve bu aktivasyonun kötü prognoza neden olduğu bilinmektedir<sup>27</sup>. Son 10-15 yıla kadar KY tedavisinde kontrendike olduğu bilinen beta blokerler, yapılan geniş çaplı prospektif çalışmalar sonucunda, "American College of Cardiology / American Heart Association"un 2002 yılında yayınlanan KY tedavi kılavuzuna göre birinci basamak tedaviye girmiştir<sup>17</sup>. Özellikle beta-1 selektif (metoprolol, bisoprolol) veya nonselektif (karvedilol, busindolol), lipofilik, intrinsek semptomimetik aktivitesi olmayan, "inverse agonism"e sahip ajanların kullanılması önerilmektedir<sup>28-29</sup>. Bunlar dışında karvedilolün vazodilatör ve antioksidan etkileri de önem taşımaktadır<sup>29-30</sup>. Genel olarak ejeksiyon fraksiyonunu (EF) düzelttikleri, kardiyak doluş basınçlarını düşürdükleri ve aritmi nedeniyle gelişen ani ölüm riskini azalttikları bilinmektedir<sup>31</sup>. Ancak bu düzelme 3 aylık bir tedavi sonrası ortaya çıkmaktadır. Tedavi başlangıçta düşük dozlarda tutulup, klinik takiple önerilen dozlara kadar arttırılmalıdır. EF'deki artış doza bağımlıdır. Metoprolol ile yapılan MERİT-HF<sup>32</sup> ve bisoprolol ile yapılan CIBIS-II<sup>33</sup> çalışmalarının sonucunda mortalitede yaklaşık %35<sup>32-33</sup> ve morbiditede %31'lik<sup>32</sup> ciddi bir azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmalar ışığında, "American College of Cardiology / American Heart Association" KY tedavi kılavuzuna göre kontrendikasyon ve ilaç intoleransı olmayan tüm hafif ve orta KY'li hastalarda beta bloker başlanması önerilmektedir<sup>17</sup>. Ağır KY'de kesin henüz endikasyon olmasına rağmen karvedilol ile 2289 olguda yapılan COPERNICUS çalışması sonuçlarına göre %35'lik bir mortalite azalması sağlandığı gösterilmiştir<sup>34</sup>, ancak busindolol kullanılan BEST çalışması ile mortalitede önemli bir azalma bildirilmemiştir<sup>35</sup>. Yine bu çalışma sonuçlarıyla siyah ırkta beta bloker tedavisinin faydalı olmadığı ileri sürülmüştür. Beta-1 selektif ve

nonselektif beta blokerlerin birbirine üstünlüğü gösterilememekle birlikte, 2002 yılında sonuçlanması beklenen COMET çalışması ile açıklığa kavuşacağı düşünülmektedir<sup>28-29</sup>.

### Endotelin ve Endotelin Blokajı

Endotel, salgıladığı çeşitli mediyatörler ile lokal kan akımını ve damar tonüsünü ayarlayan metabolik, fizyolojik ve dinamik bir dokudur. Güçlü bir vazodilatör ajan olan nitrik oksit ve vücutta bulunan en güçlü vazokonstriktör olan endotelin (ET) gibi birçok madde salgılar<sup>36</sup>. ET'nin 4 izoformu bulunur, insanda en aktif olanı ET-1'dir. ET hidrofilik özelliktedir ve hücredeki etkisini ET A ve ET B reseptörleri üzerinden göstermektedir. ET A reseptörleri damar düz kas hücreleri ve miyokarda bulunurken, endotelde bulunmaz, miyokarda kontraktilete artışı, hipertrofi, aritmi, pulmoner vazokonstriksiyona neden olur; ET B reseptörleri ise hem damar düz kası hem de endotelde bulunmaktadır. Kalp yetersizliği gibi patolojik bir durum varlığında damar düz kasındaki ET B reseptörleri baskın hale gelir, sistemik vazokonstriksiyon, su ve tuz tutulumu gibi etkileri belirginleşirken, endotelial ET B reseptörleri üzerinden sağlanan vazodilatasyon, akciğerde ET yıkımı, aldosteron salgılanması gibi faydalı etkiler azalır<sup>37-38</sup>. Kalp yetersizliğinin derecesi ile ET düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardır. Kalp yetersizliğinde ET A reseptörlerinin sayısı artarken, özellikle endotelial ET B reseptörlerinin sayısında azalma olması ET'nin KY fizyopatolojisinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir<sup>39-40</sup>. Patolojik bir durumda, ET B reseptör sayısının azalması, plazma ET düzeylerinin artışına katkıda bulunur ve plazma ET düzeylerinin pulmoner hipertansiyonun derecesi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>40</sup>. ET'nin bloke edilmesi KY tedavisinde kuramsal olarak faydalı gibi görünmektedir. Bugün ET A'ya selektif veya nonselektif ajanlarla tedavi denenmektedir<sup>41</sup>. Nonselektif bir ajan olan bosentanla yapılan bir çalışma karaciğer toksisitesi nedeniyle erken sonlandırılmış olup, olguların %50'sinden azının değerlendirilmesi ile hastaların klinik durumunda ilk 3 ayda hafif bir kötüleşme, 6. ayın sonunda ise hastaneye yatış sıklığında azalma görülmüştür<sup>42</sup>. Endotelin B reseptörlerinin uyarılmasının sağlayacağı olumlu etkilerden faydalanmak amacıyla tedavide spesifik ET A reseptör antagonizminin faydalı olabileceği düşünülmektedir, keza nonselektif bir ajan olan bosentanla sıçanlar üzerinde<sup>43</sup> yapılan bir çalışmada dolaşan ET düzeylerinin bir doz intravenöz bosentan uygulanması sonrası iki kat arttığı bildirilmiştir. Selektif ET A reseptör antagonisti olan darusentan ile sistemik ve pulmoner dirençte azalma, kalp debisinde belirgin artış sağlandığı gösterilmiştir<sup>44</sup>. RITZ-2 ve RITZ-4 çalışmaları sonucunda nonselektif diğer bir ajan olan tezosentanın KY'li olgularda hemodinamik olarak faydalı etkileri olduğu bildirilirken, enrasartan ile yapılan ENCOR çalışması ile KY'de kötüleşme gibi beklenmeyen sonuçlar elde edilmiştir<sup>45</sup>. Endotelin reseptör antagonistlerinin klinik kullanıma girebilmesi için daha geniş vaka serili yeni çalışma sonuçları beklenmelidir.

### Nötral Endopeptidaz İnhibitörleri

Nötral endopeptidaz (NEP) inhibitörleri, natriüretik peptidler, bradikinin ve adrenomedulin yıkımını engellerken, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu sağlayan yeni bir gruptur<sup>46</sup>. Bu grubun tek üyesi olan omapatrilat ile lisinoprilin karşılaştırıldığı IMPRESS çalışmasında omapatrilatın hem mortalite, hem de KY nedeniyle hastaneye yatış üzerine lisinoprilden daha etkili olduğu<sup>47</sup>, başka bir çalışmada ise omapatrilatın renal yan etkilerinin lisinoprilden daha az olduğu gösterilmiştir<sup>48</sup>. Bununla birlikte KY'nin prognostik göstergesi olan beyin natriüretik peptid (BNP) düzeylerinin de yıkımının azalmasına rağmen omapatrilat tedavisi ile kardiyak doluş basınçlarındaki düşme nedeniyle azaldığı bildirilmiştir<sup>48</sup>. Enalapril ile omapatrilatın karşılaştırıldığı OVERTURE çalışmasının sonuçlarıyla enalapril ve omapatrilatın mortalite ve morbidite üzerine etkinliklerinin başa baş olduğu ancak omapatrilat ile anjiyoödem daha sık görüldüğü bildirilmiştir<sup>49</sup>. Henüz KY'nin kanıta dayalı tedavisinde yeri yoktur, yeni çalışmalar beklenmelidir.

### Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler KY'nin tanı, prognoz ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Atrial natriüretik peptid (ANP) atriyumdan, BNP özellikle KY'de ventriküllerden, C tipi natriüretik peptid ise endotelten salgılanmaktadır. Renal etkilerini dolaylı olarak hipofizden vazopressin salınımının inhibisyonu, sürrenalde zona glomerulozadan aldosteron sentezinin inhibisyonu yoluyla sempatoinhibitör etki ve sistemik vasküler rezistans ve kapasitansı azaltarak sağlarlar<sup>50</sup>. ANP ile böbrek afferent arteriyollerinde dilatasyon ve efferent arteriyollerinde konstriksiyon gözlenirken, glomerüler filtrasyon hızı artar. Yapılan küçük çaplı çalışmalarda, rekombinant DNA tekniği ile üretilen BNP analoğu nesiritidin kalp hızında ve oksijen tüketiminde artışa yol açmadan pulmoner tıkalı basınçta azalmaya ve genel bir semptomatik iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir<sup>51</sup>. VMAC çalışmasıyla ise dekompanse KY'li olgularda intravenöz nesiritid uygulanmasının nitrogliserine göre pulmoner tıkalı basıncı daha hızlı ve etkili düşürüp, daha az yan etkiye neden olduğu bildirilmiştir<sup>52</sup>.

Chen ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, NEP inhibitörü omapatrilat ve düşük doz subkutan BNP'nin kombine edilmesi ile pulmoner saplama basıncında tek tek etkilerine göre daha fazla düşme, kalp debisinde artma ve ventrikül doluş basınçlarında azalma gösterilmiştir<sup>53</sup>. Bu faydalı etkilerin görülmesi ile dekompanse KY'de intravenöz insan kaynaklı BNP uygulanması FDA onayı almıştır<sup>53</sup>.

### İmmün Yanıtın Baskılanması

Kalp yetersizliğinde bağışıklık sisteminin etkinleştiği ve devam eden beklenmedik bir bağışıklık yanıtı olduğu düşünülmektedir, dolaşan inflamatuvar sitokinler olan

tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 düzeylerinin artışı bu durumu işaret etmektedir<sup>54</sup>. Buna dayanarak KY'nin tedavisinde bağışıklık yanıtını baskılayan ajanların kullanımının faydalı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Akrust ve ark.'ın yaptığı bir çalışma ile sıçanlara KY'li olgulardaki plazma düzeyine eşdeğer TNF- $\alpha$  infüzyonu yapıldığında sol ventriküler disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir<sup>55</sup>. TNF- $\alpha$ 'nın kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu, sol ventriküler disfonksiyon, akciğer ödemi ve kardiyomiyopatiye neden olduğu görüşü gün geçtikçe çalışmalarla desteklenmektedir. Kalp yetersizliğinde TNF- $\alpha$  reseptörlerinin (tip-I ve tip-II) "downregü-lasyona" uğradığı ve dolaşımda eriyebilir reseptör düzeyinin arttığı görülmüştür. Dolaşan eriyebilir TNF reseptör füzyon proteini etanerseptin TNF- $\alpha$ 'ya bağlanıp, dolaşım sistemindeki olumsuz etkilerini göstermesini önlediği ortaya konmuştur<sup>56</sup>. Etanerseptin fonksiyonel kapasite ve EF üzerine faydalı etkileri olduğu pilot çalışmalarla gösterilmiş, ancak RENAISSANCE çalışması yararlı etki görülmemesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır<sup>45</sup>.

Bağışıklık sisteminin KY fizyopatolojisindeki rolü düşünülerek tedavi için yeni kullanılan ajanlar içine intravenöz immünglobülin (IVIG) de dahil edilmiştir<sup>53-55</sup>. İntravenöz immünglobulin kompleman inaktivasyonu, apoptozisin azalması ve endotelial hücrelere lökosit adezyonunun engellenmesi ile etki göstermektedir. Gullestat ve ark.'ın yaptığı çalışma IVIG uygulanmasıyla hemodinamik durum ve EF'de düzelleme, plazma ANP düzeylerinde azalma ile sonuçlanmıştır, sonuçlar iskemik ve dilate kardiyomiyopatide farksız iken, EF'si düşük olan olguların tedaviden daha az yarar gördüğü bildirilmiştir<sup>55</sup>.

**Tablo I-** KY'nin fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler

Başlangıç miyokard harabiyeti İskemi- toksinler Volum yüklenmesi Basınc yüklenmesi Genetik yatkınlık İnflamasyon	Vasküler remodeling Miyosit hipertrofisi(konstrikt-eksantrik) İntertisyel fibrozis Matriks bozulması Fetal proteinlerin reekspresyonu İntrensek miyosit disfonksiyonu Apoptozis
Sekoder mediyatörler Norepinefrin-anjiyotensin II Endotelin Mekanik stres İnflamatuvar sitokinler Oksidatif stres	LV hacim kitlesinin değişmesi Pompa görevinin bozulması Diyastolik-sistolik disfonksiyon Dolaşım dinamiklerinin değişmesi Metabolik anormallikler

Bir ksantin türevi olan pentoksifilin, uzun yıllardır vazodilatör amaçlı kullanılmaktadır. Bugün, TNF- $\alpha$  üretiminin inhibisyonu yoluyla immünomodülatör etki gösterdiği ve KY patogenezinde suçlanan bir mekaniz-

## Kalp Yetersizliğinin Güncel Tedavisinde

ma olan apoptozisi, olayı tetikleyici bir reseptör olarak bilinen Fas/APO-1'i inhibe ederek azalttığı düşünülmektedir. Dilate kardiyomyopati olgularda, konvansiyonel tedaviye pentoksifilin eklendiğinde, semptomlar ve sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı bir düzelmeye olduğu bildirilmektedir<sup>57</sup>.

Yukarıda bahsedilenlerin yanında büyüme hormonu, vasopressin antagonistleri, dopamin reseptör antagonistleri ve levosimendan gibi hücre içi kalsiyum düzeyini arttıran pozitif inotrop maddeler KY tedavisinde henüz deneme aşamasındadır. Yapılan pilot çalışmalarla faydalı etkileri gösterilmesine rağmen tedavide kullanılabilmesi için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bu gelişmelere rağmen KY orta ve ileri yaş grubunda, oldukça yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir, üzerinde çalışılmakta olan gen tedavisi ve kalp transplantasyonunun gelecekteki tedaviler olabileceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Kannel WB: Need and prospects for prevention of cardiac failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 53-59.
2. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO: Diastolic dysfunction. What role does it play in heart failure? *Internal Med* 1995; 11: 12-24.
3. Jilma B, Krejcy K, Dimberger E, et al: Effects of angiotensin II infusion at pressor and subpressor doses on endothelin-1 plasma level in healthy men. *Life Sci* 1997; 60: 1859-1866.
4. Cody RJ: The integrated effects of angiotensin II. *Am J Cardiol* 1997; 79: 9-11.
5. Izzo JL, Moser M: Clinical impact of renin-angiotensin system blockade: angiotensin converting enzyme inhibitors vs. angiotensin receptor antagonists. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 11-19.
6. Jaramillo LP, Casas JP: Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 34-37.
7. Sheth T, Parker T, Block A, et al: The IMPRESS Investigators. Comparison of the effects of omapatrilat and lisinopril on circulating neurohormones and cytokines in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 90: 496-500.
8. Guidi E, Minetti EE, Cozzi MG: Acute and long-term effects of ACE inhibition on renal haemodynamics in glomerular and interstitial nephropathies. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 40-45.
9. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S, et al: Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999; 20: 136-139.
10. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
11. Chon JN, Johnson G, Ziesche S, et al: A comparison of enalapril with hydralazine- isosorbite dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
12. The Acute Infarction Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 812-828.
13. Carlsen J, TRACE Study Group: Result of thetrandolapril cardiac evaluation study. *Am J of Hypert* 1995; 8: 3A
14. Yusuf S, Nicklas JM, Timmis G, et al: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 325: 293-302.
15. Sutton JM, Pfeffer MA, Moye L, et al: Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation* 1997; 96: 3294-3299.
16. Brown NJ, Vaughan ED: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-1420.
17. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al: ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-2113.
18. Parker M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al: Comparative effects of high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, Lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure: ATLAS study group. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318.
19. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure: Evaluation of Losartan in Elderly Study, ELITE. *Lancet* 1997; 349: 747-752.
20. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
21. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al: Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomised evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
22. Latini R, Masson S, Anand I, et al: Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106: 2454-2458.
23. Dickstein K, Kjeksus J; OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
24. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, et al: Valsartan in acute myocardial infarction trial VALIANT: rationale and design. *Am Heart J* 2000; 140: 727-750.
25. Kozan Ö, Keskin V: Kalp yetmezliğinde diüretik tedavi. *T Cardiol Seminars* 2001; 2: 16-22.
26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ: The effect of spironolactone on morbidity in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
27. Cohn MJ, Levine B, Olivari MT, et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patient with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823
28. Aksöyek S: Kalp yetersizliği tedavisinde beta blokerler. *T Klin J Cardiol* 2000; 13: 47-57
29. Bristow MR: Beta adrenerjik reseptör blokade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-569.
30. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al: For the US heart failure study group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-2806.
31. Eicharn EJ, Heejehe CM, Barnett JH, et al: Effect of metoprolol on myocardial function and energetic in patient with nonischemic dilated cardiomyopathy. A randomized double blind placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1310-1320.
32. The international steering committee on behalf of the MERIT-HF study group: Effect of metoprolol CR/XL chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
33. CIBIS-II investigators and committees: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II). A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
34. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1851-1858.
35. BEST investigators: A trial of the beta blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-1667.

36. Kiowski W, Linder L, Stoschitzky K, et al: Diminished vascular response to inhibition of endothelium derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation* 1994; 90: 27-34.
37. Giverts MM, Colucci WS: News targets for heart failure therapy: Endothelin, inflammatory cytokines and oxidative stress. *Lancet*. 1998; 352 (supp 1): 5134-5138.
38. O'Connor CM, Gattis WA, Kirkwood FA, et al: Tezosentan in patients with acute heart failure and acute coronary syndromes: Design of the Randomized Intravenous Tezosentan Study (RITZ-4). *Am Heart J* 2002; 144: 583-588.
39. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelly R: Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504-509.
40. Loffler BM, Breu V, Clozel M: Effect of different endothelin receptor antagonists and of the non-peptide antagonist Ro 46-2005 on endothelin levels in rat plasma. *FEBS Lett* 1993; 533: 108-110.
41. Öngen Z: Kalp yetersizliğinde yeni farmakolojik tedavi yaklaşımları. *T Cardiol Seminars* 2001; 2: 54-62.
42. Mylona P, Cleland JGF: Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Eur J Heart Failure* 1999; 1: 197-200.
43. Dupuis J, Rouleau JL, Cernacek P, et al: Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 contributes to the increase of circulating levels in heart failure secondary to myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 1684-1687.
44. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, et al: Acute hemodynamic and neurohumoral effect of selective ET A receptor blockade in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1745-1752.
45. Louis A, Cleland JGF, Crabbe S, et al: Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER AND RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of scientific sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 381-387.
46. Trippodo NC, Fox M, Natarajan V, et al: Combined inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin converting enzyme in cardiomyopathic hamsters with compensated heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 108-117.
47. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al: Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patient with heart failure: IMPRESS randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 615-620.
48. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al: Effect of omapatrilat and lisinopril on renal function in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 102 (supp II): 533.
49. Coats AJS: Omapatrilat- the story of Overture and Octave. *International J of Cardiol* 2002; 86: 1-4.
50. Chen HH, Burnett JC Jr: Natriuretic peptides in heart failure: Diagnostic and therapeutic potentials. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 11: 406-416.
51. Colucci WS, Elkayam U, Horton D, et al: Intravenous nesiritide a natriuretic peptide, in the
52. Treatment decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2000; 343:246-53.
53. Mills RM, LeJemtel TH, Horton PD, et al: Sustained hemodynamic effect of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 155-162.
54. Chen HH, Lainchbury JG, Harty GJ, et al: Maximizing natriuretic peptide system in experimental heart failure: Subcutaneous brain natriuretic peptide and acute vasopeptidase inhibition. *Circulation* 2002; 105: 999-1003.
55. Gullestat L, Aass H, Fjeld JG, et al: Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 103: 220-225.
56. Aukrust P, Froland SS, Liabakk NK, et al: Release of cytokines soluble cytokine receptors and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood* 1994; 84: 2136-2143.
57. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, et al: Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97: 1382-1391.
58. Skudicky D, Bergeman A, Sliwa K, et al: Beneficial effect of pentoxifylline in patients with dilated cardiomyopathy treated with angiotensin converting enzyme inhibitors and carvedilol. *Circulation* 2001; 103:1083-1088.