

Kronik Konjestif Kalp Yetmezliği Tedavisi

*Yrd.Doç.Dr. *Gülgin PAMİR*

*Prof.Dr.*İsfendiyar CANDAN*

Kalp yetmezliği toplumun %1'inde görülebilen yaygın bir sendromdur (1). Her yıl yüzbinlerce kişi konjestif kalp yetmezliği tanısı alarak, prognozu oldukça kötü olan bu hasta grubuna ilave olmaktadır (2). New York Heart Association sınıflandırmasına göre IV. grupta olan hastaların %50'si 6 ay-1 yıl içinde kaybedilmektedirler (1,2). Konjestif kalp yetmezliği olan hastaların hepsi değerlendirmeye alındığında ise, yıllık mortalite oranı %25, 5 yıl sonra hayatta kalma oranı %50 olarak tespit edilmiştir (1-3).

Kalp yetmezliğinin basit bir tanımı mümkün değildir. Çoğu tanımlamalar, kalbin vücudun hemodinamik ihtiyaçlarını karşılayamaması neticesinde ortaya çıkan sendroma ve hastanın klinik görünümüne dayanır. Klasik bir tanımlamaya göre; kalp yetmezliği, venöz dönüşün ve ventrikül doluş basınçlarının normal olmasına rağmen, kalbin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli kan pompalayamaması durumudur (4). Kalp yetmezliğinin tanımı için bu hemodinamik yaklaşım, dolaşım bozukluğunu vurgulayarak, prognozunu kötülüğüne sebep olan miyokard hücre değişikliklerini yetersiz ifade eden, modası geçmiş bir geleneği devam ettirir (3).

Mac Kenzie'nin kalp yetmezliği tanımında değindiği "kalp adalesinin rezerv kuvveti", 1908 bilgisi ile anlaşılmasına rağmen, geçen yıllar boyunca yapılan araştırmalar, kalbin kontraktilesini kontrol eden mekanizmaları açığa çıkarmıştır. Bugün bu bilgiler yeni tedavi yaklaşımları için temel oluşturur. Kalp yetmezliği olan her hastada mevcut spesifik bulgular ayrı ayrı değerlendirilerek tedavi edildiğinde, hem semptomlar kaybolacak hem de prognoz düzelecektir (3).

Bugün bu sendromun tedavisi, kalp yetmezliğine karşı vücutta oluşan cevapların (Tablo 1) ve sol ventrikül disfonksiyonunun progresyonuna muhtemelen yardım eden faktörlerin (Tablo 2) anlaşılmasıyla büyük bir ilerleme kaydetmiştir (1,3,5).

Tedavi sırasında, hasta ve doktor her zaman aynı bakış açısına sahip olmayabilirler. Tablo 3'de tedavi sırasında hastaların beklentileri özetlenmiştir (6). Hasta öncelikle semptomların azalmasını ve kaybolmasını ister. Bazan ilaca bağlı bir yan etki, kazanılan hemodinamik faydayı gölgede bırakabilir. Bu sebepten konjestif kalp yetmezliği tedavisine başlamadan önce dikkatle düşünülmeli ve tedavi seçimini etkileyecek faktörler tekrar gözden geçirilmelidir (Tablo 4) (6). Etiyoloji belirlendikten ve buna yönelik cerrahi

Tablo 1. Kalp yetmezliğine karşı vücutta oluşan cevaplar (1,3).

Kalbin strüktürünün değişmesi
Starling kanunu
Nöroendokrin sistemlerin aktivasyonu
Periferik rezistans artışı ve kan akımının redistribüsyonu
Miyokard reseptörlerinin down regülasyonu ve katekolaminlere duyarsızlık
Kalp adalesinde kontraktıl proteinlerin ve biyokimyasal sistemlerin değişmesi (gen ekspresyonunun değişmesi)
İskelet adalesinin, fonksiyonunun, histolojisinin ve biyokimyasının değişmesi

Tablo 2. Sol ventrikül disfonksiyonunun progresyonuna muhtemelen yardım eden faktörler (5).

Ventrikül duvar gerginliğinin artması
Myokardiyal hipertrofi
Myozin izozim değişikliği
Kollajen artışı
Subendokardiyal iskeni
Hücrelerde aşın kalsiyum yükü
Katekolamin toksisitesi
Beta reseptör down regülasyonu
Dissenkron kontraksiyon
Sağ ventrikül yüklenmesi (interventriküler etkileşim)

Tablo 3. Kalp yetmezliği olan hastaların tedaviden beklentileri (6).

| |
|--|
| Genel |
| Semptomların kaybolması |
| Hayat kalitesinin düzelmesi |
| Yaşam süresinin uzaması |
| İlaç kullanımı |
| Basit ve uygun doz şeması (tercihan günde bir kez) |
| Minimal yan etki |
| Maliyet |

Tablo 4. Konjestif kalp yetmezliğinde tedavi seçimi etkileyen faktörler (6).

| |
|--|
| Genel |
| Kalp yetmezliğinin etiolojisi |
| Sistolik ve diyastolik disfonksiyonun önemi |
| Kalp yetmezliğinin ciddiyeti |
| Ödem derecesi |
| Dispnenin derecesi |
| İlaçlanıl spesifik etkileri |
| Hemodinamik etkiler |
| Egzersiz toleransı üzerine etkileri |
| Arilmojenik etkileri |
| Miyokardın oksijen tüketimi üzerine etkileri |
| Duvar gerilimi üzerine, etkileri |
| Miyokard kontraktilesindeki azalmayı düzelten veya geciktiren etkileri |
| Hayat süresi üzerine etkileri |

girişim ekarte edildikten sonra konjestif kalp yetmezliğinin medikal tedavisine geçilebilir (Tablo 4) (3,6J).

Biz bu makalede nonfarmakolojik ve farmakolojik tedaviyi gözden geçirerek, ilaçların birbirlerine üstünlüklerini ve dezavantajlarını tartışacağız.

Nonfarmakolojik Tedavi

Kalp yetmezliği olan hastalara sigara içmemele-ri, şayet alkol alışkanlığı varsa alkol kullanmamaları, ideal ağırlıklarını sürdürmeleri, aşırı fiziksel emosyonel aktiviteden kaçınmaları ve tuz kısıtlaması yapmaları önemlidir (5,8).

Hastalarda böbrek yoluyla sodyum atılma kapasitesi bozulduğundan, tuz alımının sınırlandırılması tedavinin önemli bir komponentini oluşturur. Ancak potent diüretiklerin varlığı, katı bir şekilde tuz kısıtlanmasına bağımlılığı azaltabilir. Yine de günlük tuz alımını 2 gramın altında tutmaya çalışmak önemlidir. Aşırı tuz kullanımı, akut dolaşım konjesyonu ve de kompensasyonla neticelenebilir (5).

Tablo 5. Konjestif kalp yetmezliğinin medikal tedavisi (3,6,7).

| |
|--|
| 1 Non-farmakolojik tedavi |
| a) Tuz kısıtlanması |
| b) Kilo kaybı |
| c) Fiziksel ve emosyonel stresin azaltılması |
| 2. Diüretikler |
| a) Tiazid'ler |
| b) Loop diüretikleri |
| c) Potasyum tutucu diüretikler |
| 3. inotropik ilaçlar |
| a) Dijital |
| b) Katekolaminler (Örn; dobutamin, dopamin, prenalterol.vb) |
| c) Parsiyel agonistler (Örn; xamoterol) |
| d) Fosfodilsteraz inhibitörleri (Örn; amrinone, milrinone, vb) |
| e) DPI201-106 |
| f) Forskolin |
| 4. Vazodilatörler |
| a) Angiotensin-converting enzim (AGF.) inhibitörleri |
| b) Vazodilatörler (Örn; nitratlar) |
| c) Arterioller dilatörler (Örn; hidralazin) |
| d) Hem arterioller hem vazodilatör özellik gösteren ilaçlar (Öm; nitroprussid) |
| 5. Miyokardiyal değişiklikleri düzelten veya geciktiren ilaçlar (Örn; metoprolol) |
| 6. Antiaritmik ilaçlar |
| 7. Antikoagulan tedavi |
| 8. Miyokard hücre kompozisyonundaki değişikliğin düzeltilmesi |

Hastalara bugüne kadar, egzersizden kaçınmaları ve sedanter bir hayat sürdürmeleri tavsiye edilirdi. Bu yaklaşım ciddi kalp yetmezliği olan hastalar için aynı şekilde devam etmektedir. Çünkü bu yolla kalp yükü azalır ve semptomatoloji düzelir. Ancak kronik kondüsyonsuzluk, düşük periferik kan akımı ile birlikte edotelin oluşturduğu vazodilatör kapasiteyi azalttığından ve iskelet adelesinde fonksiyonel, histolojik ve biyokimyasal değişikliklere sebep olduğundan hastaların egzersiz kapasiteleri giderek azalır (1,5,9).

Tedavi amaçlarından biri de egzersiz kapasitesini artırmaktır. Bu sebepten bir taraftan farmakolojik tedavi uygulanırken, diğer yandan, fiziksel aktivitenin semptomların çıkmadığı bir seviyeye ayarlanarak li ve programlı bir biçimde devam ettirilmesine çalışılmalıdır. İzometrik egzersizden kaçınılmalı ve izotonik egzersiz tavsiye edilmelidir (5).

Diüretikler

Hemodinamik faktörler kadar çeşitli nöroendokrin faktörler de glomerüler filtrasyon fraksiyonunu ve glomerüler filtrat formasyonunu değiştirerek

idrar oluşumunu etkilerler. Konjestif kalp yetmezliğinde artan renal sempatik aktivite, renal kan akımını azaltarak macula densa'dan renin salımına sebep olur. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu hem direkt olarak hem de neticede artan renin ve aldosteron vasıtasıyla vücutta sodyum ve su tutulmasına yol açar. Ayrıca özellikle susuzluk hissi duyan kalp yetmezlikli hastalarda sıklıkla vazopressin seviyesi de yükselmiştir, diğer yandan prostaglandinler ve atriyal natriüretik peptidlerin salınımı gibi humoral cevaplar da aşırı sodyum ve su tutulumunu baskılamaya çalışır (10).

Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda, böbrek üzerine nöronal, hormonal ve hemodinamik etkilerin sonucunda; sodyum ve su retansiyonu, ekstrasellüler volüm artışı ve progressif kardiyak dilatasyon eğilimi ortaya çıkar (10).

Tuz kısıtlanması, yalnız başına kardiyak doluş basınçlarını normal sınırlarda tutmak için yeterli olmaz ise, diüretikler tedavinin önemli bir komponenti haline gelir.

Diüretik tedavi sadece ödemi ortadan kaldırmak için değil sol ventrikül doluş basıncını normale döndürerek dispenenin kaybolması için de uygulanır. Tedaviye, aralıklı olarak verilen (sıklıkla haftada 2-3 defa) tiazid grubu diüretikler ile başlanır.

Thiazid'ler ve chlorothiazide, chlorthalidone ve metolazone gibi benzeri diüretikler, distal tübülde sodyum klorid rezorbsiyonunu inhibe ederek tübül sıvısının dilüsyonunu önlerler ve bu yolla kollektör kanallarda hidrojen ve potasyum sekrete eden kısma geçen solut ve suyu artırır. Bu grup diüretikler, glomeruler filtrasyon hızı 30 ml/dk'dan az ise büyük ölçüde etkisiz kalırlar (10). Bununla beraber refrakter ödem tedavisinde loop diüretikleri (örn; furosemide ve bumetanide) ile kombine edildikleri zaman faydalı olabilirler. Bu sinerjistik etki kısmen, loop diüretikleri ile ilenle kulpunda sodyum klorid rezorbsiyonunun inhibisyonu neticesinde, thiazid'lerin proksimal iübül üzerindeki etkilerinin açığa çıkmasına bağlıdır. Bu kombinasyonda potasyum kaybı çok fazla olabilir, senim potasyum düzeyinin dikkatle takibi gerekir.

ACE inhibitörleri, sodyumun intrarenal dağılımını, diüretiklerin daha sensitif olduğu, nefronun daha distal segmentine kaydırırlar (10).

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar ise Prostaglandine bağlı renal kan akımındaki artışı inhibe ettiklerinden glomeruler filtrat formasyonunu azaltarak, diüretiklerin sensitif olduğu nefronun distal segmentine daha az filtrat geçmesine ve diüretik etkinin azalmasına sebep olurlar (10).

Loop diüretiklerinin katyon transportunu inhibe etmeleri sonucu, meduller interstisyumun hipertonsitesi ve su reabsorbsiyonu için gereken osmotik gra-

dient azalır. İlaveten fazla miktarda su ve solut'un distal nefrona geçmesiyle potasyum sekresyonu belirgin olarak artar. Filtre edilen sodyumun % 20'sinden fazlası loop diüretikleri ile itrah edilebilir. Bu ilaçlar, renal perfüzyon ve glomeruler filtrasyon hızı azalmış olsa bile etkilerini korurlar.

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar loop diüretiklerinin de etkilerini azaltırlar. Ancak düşük doz salisilat tedavisinin renal prostaglandin üretimine veya bu ilaçların oluşturduğu natriürez üzerine etkisi yoktur. Ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda, furosemid direkt etki ile venöz kapasiteyi artırarak doluş basıncında azalma meydana getirir. Loop diüretikleri, juxtaglomerular aparatustan renin salınımı neticesinde sistemik vasküler rezistansta akut bir artışa sebep olabilirler.

Diüretik tedaviye başlandıktan sonra doz ayarlaması yapmak için, günlük ağırlık takibi, periyodik santral venöz basınç ölçümleri ve pulmoner semptomların değerlendirilmesi gereklidir. Hasta evde kendisi kilo takibi ile doz ayarlaması yapabilir ve böylece akut dekompanzasyon semptomlarına yol açan dolaşım konjesyonu veya volüm kaybından kaçınılmış olur.

Diüretik tedavisi sırasında, potasyum verilmesi veya potasyum tutucu diüretiklerin kullanılması gerekli olabilir. Aralıklı diüretik tedavisinde genellikle serum potasyum seviyesinde değişiklik olmaz. Ancak, hergün diüretik verilmesini gerektiren durumlarda dikkatle serum potasyum düzeyi takip edilmeli ve gerekirse uygun diyet ya da farmakolojik yaklaşım sağlanmalıdır. Birlikte kullanılan ACE inhibitörlerinin genellikle, potasyum ilavesine veya potasyum tutucu diüretiklere ihtiyacı azaltmasına rağmen, hergün furosemid kullanan bazı ciddi kalp yetmezlikli hastalarda, ACE inhibisyonuna rağmen hipokalemi gelişebilir (5).

Potasyum tutucu diüretikler ya spironolactone gibi aldosteron antagonisti veya amiloride ve triamterene gibi toplayıcı kanatlardaki sodyum naklinin direkt inhibitörleridirler. Bu ilaçlar renal potasyum sekresyonunu azaltırlar. Aynı zamanda toplayıcı renal potasyum hücrelerinden hidrojen sekresyonunu azaltarak hafif bir metabolik asidoza sebep olurlar.

Osmotik diüretikler ve acetazolamide gibi karbonik anhidraz inhibitörleri yan etkileri sebebiyle kullanımdan kalkmıştır.

Metabolik değişiklikler sıklıkla diüretik tedavisini komplike hale getirir. Renal potasyum kaybı, sekonder hiperaldosteronizmle alevlenebilir. Hipokalemi, hastaları dijital toksisitesine müsait bir hale getirebilir ve neticede ventriküller aritmilerin gelişme riskini artırabilir. Hiponatremi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda prognoz tayininde yararlı olan uğursuz bir işarettir. Kronik diüretik tedavisi

böbreğin dilüsyon kabiliyetini azaltır. Yüksek seviyedeki vazopressin ve angiotensin II, hiponatreninin gelişmesine katkıda bulunur. Loop diüretikleriyle ACE inhibitörlerinin birlikte kullanılması, sıklıkla hiponatremiyi düzeltebilir (10).

Diüretikler konjestif semptomların tedavisi için kullanılır. Doluş basıncındaki azalmanın, kardiyak debiyi artırmayacağı aşikardır. Gerçekten aşırı diüretik tedavisi, prerenal azotemiye ve ortostatik hipotansiyona yol açabilir.

Kronik kalp yetmezliği esas olarak ventrikül kompliansının azalmasına bağlı olarak gelişti ise, doluş basınçları azaldığı zaman, kardiyak debide bir düşme beklenebilir. Bununla beraber, pulmoner ödemin kaybolması ve doku oksijenasyonunun düzelmesi, sempatik vazomotor tonusun azalması ile sonuçlanacak ve afterload'daki düşme, preload'daki azalmayı karşılayabilmektedir.

Pozitif İnotropik İlaçlar Dijital Glikozidler

Digoksin'in modem kullanımı, William Withering'in 1785'de basılan kitabında kardiyak glikozidlerden bahsetmesiyle başlar (8). Ancak, dijitalin kullanımı hakkındaki tartışmalar halen devam etmektedir.

Kardiyak glikozidler, normal ve hasta kalplerde kontraksiyon hızını ve gücünü artırır. Dijital, sarkolemmal membran üzerinde sodyum-potasyum ATP ase'a bağlanarak bu transport enzimini inhibe eder. Sodyumun hücre dışına geçişinin inhibisyonu, hücre içi konsantrasyonunun artışına yol açar. Neticede sodyum-kalsiyum değişimi artarak hücre içine kalsiyum girişi fazlalaşır ve/veya hücreden kalsiyum çıkışı azalır. Böylece, hücre içinde kalsiyum birikimi, pozitif inotropik bir cevaba yol açar (10).

Ventrikül hızı yüksek olan atrial fibrilasyon veya atriyal flutterlı hastalarda, kalp hızını düşürmek için dijital kullanımı hakkında tartışma yoktur (8). Bununla beraber, sinüs ritmindeki kalp yetmezlikli hastalarda dijital kullanımının faydalı olup olmadığı hakkındaki tartışmalar devam etmektedir (8, i 1).

Digoksin'in inotropik etkisinin uzun süre devam etmediği ve klinik değerini korumadığı ileri sürülmüştür. Ancak bu düşüncenin doğru olmadığı ortaya konmuştur. Digoksin'in inotropik etkisi uzun süre devam eder ve tolerans gibi bir problem yoktur (8,11).

Son yıllarda yapılan geniş çaplı araştırmaların çoğunda digoksin'in egzersiz toleransını artırmadığı ancak egzersiz süresinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış yaptığı gösterilmiştir. Bununla beraber digoksinin istirahatte ejeksiyon fraksiyonunu artırdığı ve hastanede yatarak tedavi görme oranını

azalttığı bildirilmiştir (8). Birkaç araştırmada ise digoksinin semptomatik düzelme ile birlikte, egzersiz toleransında anlamlı bir artma oluşturduğu belirtilmiştir (7,10). Bazı araştırmacılar su ve iuz retansiyonu diüretiklerle kontrol altında tutulabilen sinüs ritimli hastalarda, tedaviye digoksin ilavesinin, çok az bir avantaj sağlayacağını göstermişlerdir. Bu grup hastalarda diüretiklere diğer kardiyovasküler ilaçların ilavesi üstünlük kazanmış ve digoksin toksik etkileri de göz önüne alınarak, hafif ve orta derecede kalp yetmezliği bulunan sinüs ritimli hastalarda gereksiz bulunmaya başlanmıştır (1,2,8). Ancak diüretik ve vazodilatör tedaviye rağmen, düşük debi ve yüksek sol ventrikül doluş basıncının devam ettiği hastalarda, tedaviye intravenöz digoksin eklenmesinin, hemodinamik profili düzelttiği gösterilmiştir (10,12). Görüldüğü gibi sinüs ritmindeki hastada, dijital kullanımından fayda bekleyebilmek için hasta seçimini iyi yapmak lazımdır. S.t duyuları, istirahat kalp hızı dakikada 90'ın üzerinde olan, sol ventrikül dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan hastaların dijital kullanımından sonra subjektif ve objektif düzelme gösterecekleri fikri yaygın olarak kabul edilmiştir (10-12). Özellikle hipotansiyon ve progressif renal yetmezlik riski bulunan hastalarda vazodilatör tedaviye başlamadan önce dijital verilmesi tavsiye edilir (10). Sinüs ritimli hastaların serum digoksin konsantrasyonunun 1,5-2 ng/ml'nin üzerine çıkması halinde beklenen fayda çok azdır. Buna karşılık supraventriküler aritmili hastalarda, ventrikül hızı, dijital dozunun tayininde rehber olur (10).

Dijital glikozidlerinin muhtemel aritmojenik etkilerinden korunmak için, serum potasyum düzeyini dikkatle takip etmek ve yüksek serum dijital düzeylerinden kaçınmak gerekir (7).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun iyi korunmasına rağmen, diastolik disfonksiyonu olan yani ventrikül kompliansının azalması, doluş basınçları yüksek bulunan hasta grubunda dijital tedavisi uygun değildir. Çünkü kardiyak glikozidlerin lusitropik etkisi yoktur. Digoksin, pozitif inotropik etkisini intrasellüler kalsiyum seviyesini artırarak gösterdiği için, relaksasyonda herhangi bir düzelme beklenmez. Aksine daha da kötüleşme olabilir. Çünkü hücre içinde aşırı kalsiyum birikmesi hücre nekrozuna yol açar. İzole preparâtlarda diastolik kontraktürün dijital toksitesinin erken belirtilerinden biri olduğu gösterilmiştir (1,10,13).

Kardiyak glikozidlerin kronik kalp yetmezlikli hastalarda mortalité üzerine etkisini belirleyebilmek için, araştırmalara devam edilmektedir (12).

Diğer Pozitif inotropik Ajanlar

Konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi için ortaya atılan çeşitli inotropik ajanların, belirgin olarak fayda gösterdiği söylenemez. Bu durum kısmen, beta

reseptörlerin down-regülasyonuna, ilaca karşı tolerans gelişimine, intrasellüler kalsiyumu artırdıkları için aritmilerin ortaya çıkışına, direkt kalsiyumun etkisi ile veya duvar gerilimi ve miyokard iskemisini artırmaları sebebiyle miyokarddaki harabiyetin ilerlemesine bağlı olabilir (1).

Katekolaminler ve diğer sempatomimetik ajanlar (dopamin, dobutamin, prenalterol, vb.), miyokardiyal beta adrenerjik reseptörlerle etkileşerek, kuvvetli inotropik etki gösterirler. Bu ajanlar, akut kalp yetmezliğinin kısa süreli parenteral tedavisinde faydalıdır. Ancak kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde oral olarak kullanılan beta adrenerjik agonistlerin devamlı olarak fayda sağladığı gösterilememiştir. Bu ilaçların uzun süreli kullanımı neticesinde beta reseptör down regülasyonu ve desensitizasyona bağlı tolerans gelişir (10). Kronik konjestif kalp yetmezliğinde aralıklı dobutamin tedavisi, önemli aritmilere yol açması sebebi ile tartışmalıdır (6).

Fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri; siklik adenozin monofosfatı (cAMP), adenozin monofosfata (AMP) çeviren fosfodiesterazı inhibe ederler. Katekolaminlerin beta adrenerjik reseptörler yoluyla yaptıkları gibi miyozit içinde cAMP birikimine sebep olurlar. Bu yolla kalsiyum girişini artırarak pozitif inotropik etkiyi ortaya çıkarırlar (7,10). Bu ajanlar sadece hücre içinde yeterli cAMP olduğu zaman etkili olurlar. Ciddi kronik kalp yetmezliğinde muhtemelen beta adrenerjik reseptör down-regülasyonu ve inhibitor guanin nükleotid bağlayıcı protein (Gi protein) seviyesinde artma olduğundan intrasellüler cAMP düşüktür (Miyokarda bulunan "A₁-adenozin inhibitor reseptörleri Gi proteinleri ile birlikte adenilat siklazı suprese ederler. Dolayısıyla Gi proteinleri artınca cAMP yapımı azalır) (11,14). Bu durumda katekolaminler ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin de kontraksiyon kuvveti üzerindeki etkileri değişir.

cAMP; sarkoplazmik retikulumun kalsiyum uptake'ini regüle eden bir protein olan "phospholamban"ın aktivitesini kontrol eder. Bu sebepten PDE inhibisyonundan sonra relaksasyonda bir düzelme beklenebilir. Bu ajanların çoğunun kuvvetli veno- ve arteriodilatör özellikleri de vardır. Bu yüzden bu grup ilaçlar için "inodilator" terimi kullanılmıştır (13,15). Bipyridine grubundan amrinone, sempatomimetiklerle birlikte kullanıldığı zaman additif bazan sinerjistik etki bile gösterir. Tolerans gelişimi gözlenmemiştir. Uzun süreli oral kullanımda milrinone, amrinone'a göre daha iyi tolere edilir. İmidazolone grubundan enoximone, piroximone; bipyridine grubundan kimyasal olarak farklı olmalarına rağmen, PDE'ı inhibe ederek, kronik kalp yetmezlikli hastalarda benzer hemodinamik düzelmeyi sağlarlar. Benzimidazole ailesinden sulmazole ve pimobendan, PDE'ı inhibe ettikleri gibi aynı zamanda kontraktıl proteinlerin kalsiyuma hassasiyetini artırır

(10,12,13). Ayrıca milrinone ve sulmazole'in adenilat siklaz aktivitesini inhibe eden ve kontraktiliteyi baskılayan miyokardiyal A₁-adenozin reseptörlerinin spesifik antagonisti oldukları ve aynı zamanda Gi proteinin aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (14).

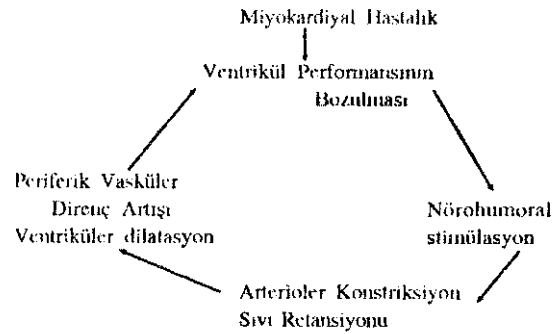
PDE inhibitörleri klinik düzelmelerin yanında, egzersiz kapasitesini de belirgin olarak artırır. Ancak hala tartışmalı olmasına rağmen, şimdiye kadar bu ilaçların yaşam süresini uzattıkları gösterilememiştir (10,12). Ayrıca uzun süreli kullanımda önemli aritmileri ve ani ölümü presipite edip etmedikleri ve kardiyak fonksiyon bozukluğunu artırıp artırmadıkları açık değildir (7). Bu sebepten diğer tedavilerin yetersiz olduğu ileri derecede kalp yetmezliği bulunan ve/veya kardiyak transplantasyon bekleyen hasta grubunda kullanılması uygundur. Bazı hastalarda bu ajanlar hayat kurtarıcı olabilirler. Daha az pozitif inotropik etki gösteren ilaçların daha emin bir şekilde kullanılabilmesi de söylenebilir (12).

Beta reseptör down-regülasyonundan sonra bile etkili olabilen DPI 201-106 ve Forskolin üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

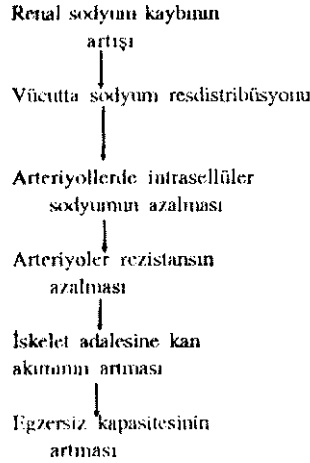
Sarkoplazmik retikulumda kalsiyum kanallarını etkilemeksizin, başka mekanizmalarla örneğin kontraktıl proteinlerin fosforilasyonunu değiştirerek kontraksiyonu artıran ilaçlar hala bulunamamıştır (1).

Vazodilatörler

Ventrikül performansının bozulması neticesinde çeşitli nörohumoral kotnpanstatuar mekanizmalar harekete geçer. Bunlar; atriyal ve arteriyel baroreseptör aktivitesindeki azalmayı takiben ortaya çıktığı düşünülen sempatik sinir sisteminin stimülasyonu; renal perfüzyon basıncındaki azalmanın, direkt adrenerjik stimülasyonun veya plazma sodyumunun düşmesinin sebep olduğu renin-angiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu ve vazopressin salınımıdır (Şekil 1) (2,10,16).



Şekil 1.



Şekil 2. Kalp yetmezliğinde ACE inhibitörlerinin muhtemel etki mekanizması.

Hafif ve orta derecedeki kalp yetmezliğinde plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron seviyesi, diüretik tedaviden önce normal olabilir, fakat norepinefrin konsantrasyonu erken dönemde yükselir. Diüretik tedavisinden sonra renin aktivitesi ve aldosteron konsantrasyonu artar ve plazma norepinefrini düşer (16).

Vazopressinin konjestif kalp yetmezliğinde sistemik vasküler rezistansı artırmak için ne konsantrasyona gelmesi gerektiği bilinmemektedir. Benzer şekilde vazodilatasyon ve sodyum dengesi için karşı regülatör sistem olarak etki gösteren atriyal natriüretik peptid, ayrıca prostaglandinler ve bradikinin gibi diğer vazodilatörlerin de rolü açık değildir (16).

Kalp yetmezliği olan hastalarda kalp debisi, kalp yükündeki değişikliklere özellikle hassastır. Başlangıçta kompanse olarak gelişen nörohumoral stimülasyon; damar duvarlarında sıvı birikimi ile birlikte neticede hem arteriyel hem venöz yatakta uygunsuz bir vazokonstriksiyona sebep olarak, kalp yükünde belirgin artmaya ve debinin düşmesine yol açar.

Arteriyoller dilatörlerle periferik vasküler rezistansın azaltılması; afterload'un azalması, miyokard fibril kılmasının ve atım volümünün artması ile sonuçlanır. Böylece kalbin boşalması düzenlenir, kardiyak debi artar. Venodilatörlerle doluş basınçlarının düşürülmesi, kalp debisinde hafif bir azalmaya yol açarken, pulmoner konjesyonun ve dispnenin gerilemesinde etkili olur ve neticede egzersiz toleransı düzelir (2,6,10). Bu sebepten vazodilatör ilaçlar kalp yetmezliği tedavisinin değişmez bir kısmı olarak düşünülmalıdır. Ancak, vazodilatör tedavi sırasında hastalar özellikle hipotansiyon yönünden dikkatle izlenmelidir (10).

Nitratlar sublingual, intravenöz, oral veya transdermal olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar esas olarak venöz ve pulmoner arteriyel yatağa ve daha az oranda sistemik arteriyel yatağa etki ederler. İntravenöz olarak kullanıldıkları zaman arteriyoller dilatasyon belirgin hale gelebilir. Akut kalp yetmezliğinde pulmoner konjesyotum tedavisinde intravenöz infüzyon yoluyla, sıklıkla kullanılırlar. Oral isosorbit dinitrat tedavisi kronik pulmoner konjesyonda oldukça etkilidir. Kalp yetmezliğinde kullanılan doz, iskemik kalp hastalığında kullanılanlardan daha yüksektir. Bütün nitratların baş ağrısı, postural hipotansiyon gibi yan etkileri vardır. En büyük problem de devamlı tedavi sonucu tolerans gelişmesidir. Bu durumun engellenmesi için 8-12 saat "nitratsız" bir interval veya alternatif koroner vazodilatör tedavi tavsiye edilir. İsoorbid dinitratla birkaç haftalık tedavi sonrasında egzersiz performansının düzeldiği gösterilmiştir (7,10). Kronik kalp yetmezliklerinde dijital ve diüretiklere ilave edilen isosorbid dinitrat ve hidralazin kombinasyonunun yaşam süresini uzattığı belirtilmektedir (2,5,10).

Hidralazin direkt olarak arteriyoller üzerine etki eder. Venöz yatak üzerinde minimal etki gösterir. Uzun süreli tedavide yan etkileri, özellikle lupus benzeri sendrom, sıktır. Hidralazin'in yalnız başına kalp yetmezliği semptomları ve egzersiz kapasitesi üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (10).

Minoxidil de hidralazin'e benzer hemodinamik etkiler gösteren kuvvetli bir arteriyoller dilatördür. Egzersiz toleransını artırdığı gösterilmemiştir ve sıklıkla sıvı retansiyonuna sebep olur (10).

Kalsiyum kanal blokerleri de arteriyoller dilatörlerdir. Hem vazodilatasyon hem refleks sempatik stimülasyon sonucu kalp debisinde artış meydana getirebilirler. Ancak bu etkileri diğer arteriyoller dilatörlerden daha azdır. Kalsiyum kanal blokerleri arasında en kuvvetli vazodilatörlerden birisi olan nifedipine'in koroner arter hastalarında ve hafif-orta dereceli sol ventrikül disfonksiyonlarında istirahat ve egzersizde ventriküler performansı düzelttiği gösterilmiştir. Bu düzelmenin afterload'daki düşmeye mi, miyokard iskemisindeki azalmaya mı, yoksa diastolik fonksiyondaki düzelmeye mi bağlı olduğu bilinmemektedir. Bununla beraber bu ilaçların direkt negatif inotropik etkileri sebebiyle ciddi konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmaları sınırlıdır (2,13).

Tedavide, sadece arteriyoller dilatör özellik gösteren ilaçların yalnız başına genellikle faydalı olmadığı bilinmektedir (10). Sodyum nitroprusid hem venöz hem arteriyel yatak üzerine etkili, yarı ömrü kısa olan bir vazodilatördür. Akut kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılır. Prazosin de hem vasküler rezistans hem kapasitans damarlar üzerine etkili, kuv-

vetli postsinaptik alfa-adrenoseptör bloke edici bir ajandır. Kalp yetmezliğinde prazosinle oral tedavi, istenen akut hemodinamik etkileri ortaya çıkarabilir. Ancak uzun süreli tedavi, renin sisteminin aktivasyonuna bağlı tolerans gelişimine sebep olur. Prazosin'in egzersiz toleransını artırmadığı, yalnız başına veya hidralazin ve isosorbit dinitrat ile kombine edildiği zaman yaşam süresini uzatmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden kalp yetmezliğinde faydası çok azdır (2,10).

Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde direkt etkili vazodilatörler, suboptimal hemodinamik etkileri, taşiflaksi oluşturmaları, egzersiz toleransında yeterli düzelmeye yapamamaları ve yan etkileri sebebiyle genellikle tercih edilmezler. ACE inhibitörleri gibi güvenli fizyolojik bir yaklaşım sağlayan ilaçlar, konjestif kalp yetmezliğinde vazodilatör tedavinin başında yer alırlar (2).

Kalp yetmezliğinin karakteristik semptomatolojisi ve değişen hemodinamiğine belirgin olarak iştirak eden RAA sistemini bloke eden ajanların kullanılması çok mantıklıdır. ACE inhibitörleri arteriyel ve venöz vazodilatasyon yoluyla afterload ve preload'u azaltarak, kalp yetmezliğinin kötü çemberini kırarlar (2,10) (Şekil 1).

Kaptopril, enalapril, lisinopril gibi ACE inhibitörleri, angiotensin II oluşumundan sorumlu olan "converting" enzimi inhibe ederler. Bu yolla kalp yetmezlikli hastalarda, kalp hızında artış yapmaksızın kalp debisinde artma, sağ ve sol ventrikül doluş basınçlarında ve ortalama arteriyel basınçta azalma meydana getirirler. Çeşitli derecelerdeki kalp yetmezliklerinde, semptomatolojiyi düzelttikleri, egzersiz toleransında artış meydana getirdikleri ve hayat süresini uzattıkları gösterilmiştir (1,2,10).

Kalp yetmezliğinde kötü prognoza işaret eden yüksek katekolamin konsantrasyonu ve potasyum düzeyindeki düşüklük fatal aritmilerin oluşmasında önemli rol oynar. ACE inhibitörleri sempatik sinir sisteminin etkilerini zayıflatarak ve aldosteron sentezinin supresyonu ile potasyum tutulmasını sağlayarak, fatal olabilecek aritmileri önleyebilir (2,17). Tüm vazodilatörler ve çeşitli kombinasyonları arasında en düşük mortaliteye sebep olan ilaçlar, ACE inhibitörleridir. Ancak bir araştırmada mortalite oranındaki düşüklüğün, ani ölüm insidansındaki azalmaya değil, progressif kalp yetmezliğinden ölümlerin azalmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (2,18). Diğer vazodilatörler uzun süreli kullanımda hemodinamik tolerans geliştirirlerken, ACE inhibitörlerinin etkisi devamlıdır ve zamanla daha da belirgin hale gelir.

ACE inhibitörlerinin etki mekanizması hakkındaki görüşler araştırmaya açıktır. Şekil 2 muhtemel etki mekanizmasını göstermektedir. Önce böbrekler

üzerine ve neticede arteriyel rezistans üzerine etki ederek egzersiz toleransını artırdıkları düşüncesi, bu ilaçların etki şeklini diğer vazodilatörlerden ayırır. Bir başka görüşe göre ise ACE inhibitörleri sol ventrikül duvar gerilimini azaltırlar ve neticede miyokard hastalığının progresyonunu engellerler. Bu hipotezin değiştirilmiş şekline göre ACE inhibitörleri, hipertrofiyi, fibrozis ve hücre kaybını etkileyerek kalbin yapısını değiştirirler (1,8). Kalp debisinin daha fazla artması için ACE inhibitörlerine ilave edilen hidralazin'in faydalı olabileceği gösterilmiştir (6). ACE inhibitörlerine ve diüretiklere rağmen sol atriyum basıncı artmakta devam ediyorsa nitratlar yardımcı olabilir (6). Dilate kardiyomiopati sebebiyle kronik kalp yetmezliği olan ve dijital diüretik tedavisi altında bulunan hastalarda, kaptopril ve nifedipinin hemodinamik etkileri karşılaştırılmıştır. Her iki ilaç da sistemik vasküler rezistansta azalma meydana getirmiş, ancak sol ventrikül çapları kaptopril verilenlerde azalırken, nifedipin verilenlerde artmıştır. Yani afterload'u sadece kaptopril azaltmıştır (2).

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kaptopril, enalapril ve lisinopril arasında kullanımlarını etkileyen bazı farklılıklar vardır. Enalapril ve lisinopril'in etkisinin başlaması kaptopril'e göre daha geçtir ve hemodinamik etkileri ondan daha uzun sürer. Kaptopril ve lisinopril ACE'yi direkt olarak inhibe eder. Enalapril ise ACE inhibisyonundan sorumlu biyolojik olarak aktif enalaprilik asidin inaktif esteridir. Enalapril'in deesterifikasyonu karaciğerde oluşur. Bu yüzden karaciğerin pasif konjesyonunda veya yetmezliğinde ilacın fannakokinetiği değişebilir. Çok düşük dozda tedaviye başlanmasına rağmen etkisinin uzun süreli olması sebebiyle enalapril ile semptomatik hipotansiyon gelişme insidansı kaptopril'e göre daha yüksektir. Bir araştırmada enalapril, kreatinin klirenste orta derecede fakat anlamlı bir azalma ve serum potasyumunda artma meydana getirirken kaptopril alan hastaların hiçbirisinde tedaviyi kesmeyi gerektiren bir renal yetersizlik ya da hiperpotasemi görülmemiştir (2). Başka bir araştırmada ise renal yetersizlik veya hiperpotasemi sebebiyle ilaçların kesilme oranlarında farklılık bulunmamıştır (2). Netice olarak ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda, uzun etkili ACE inhibitörleri kaptopril'den daha fazla olarak serebral ve renal fonksiyonları bozabilir. Bu yüzden özellikle hiponatremi, yüksek serum kreatinini veya sınırda hipotansiyon olan hastalarda tedaviye düşük dozlarda başlanmalı ve gidecek artırılmalıdır (10).

Hafif ve orta dereceli kalp yetmezliği olan ve diüretik tedavisi altında bulunan hastalarda kaptopril ve digoksin'in klinik ve hemodinamik etkileri karşılaştırılmıştır. Kaptopril egzersiz toleransında ve fonksiyonel kapasitede anlamlı düzelmeler meydana getirirken, digoksin de benzeri etkiler meydana

getirmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki artış digoksin alanlarda daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildir. Ventriküler prematüre atımların sayısı kaptopril alanlarda azalırken, digoksin kullananlarda artmıştır. Dolayısıyla diüretik tedavisi altında bulunan hafif ve orta derecedeki kalp yetmezlikli hastalarda kaptopril tedavisi digoksin'e alternatif bir tedavi haline gelmiştir (2). Bu grup kalp yetmezliklerinde RAA sisteminin stimülasyonu büyük oranda diüretiklerin kullanımına bağlıdır. Bu yüzden dairesel bir ACE inhibitörü ile kombine etmek mantıklı olacaktır. Bugün çoğunlukla sodyum ve su retansiyonunu engellemek için 80 mg furosemid'e ihtiyaç gösteren hastalara ACE inhibitörü tavsiye edilmektedir. Gelecekte, muhtemelen 40 mg furosemid alan ancak semptomları devam eden hastalara da bu tedavi uygulanacaktır (1,8).

Ayrıca, miyokard infarktüsünden sonra bazı istenmeyen sonuçları (anevrizma, hipertrofi, vb.) önlemek için ACE inhibitör tedavisi tek başına faydalı olabilir (2,8). Ancak sodyum ve su retansiyonu olup kalp yetmezliği geliştikten sonra yalnız ACE inhibitörü verilmesi yetersiz bir tedavi şekli olur (1,8).

Betti Adrenerjik Antagonistler ve Parsiyel Agonistler

Konjestif kalp yetmezliğinde başlangıçta kompansatuvar olarak aktive olan sempatik sinir sistemi, bir süre sonra ventriküler performansın daha da bozulmasına yol açar. Son zamanlarda plazma norepinefrin düzeyi 600 pg/ml'nin üzerinde olanlarda prognozun daha kötü olduğu ileri sürülmüştür (19). Hastalarda, artan sempatik tonusun kötü etkileri şöyle sıralanabilir (20-22):

1. Periferik vasküler tonus artışı
2. Sol ventrikül "out flow" resistansının artışı
3. Beta reseptörlerin down regülasyonu
4. Katekolaminlere reseptör desensitizasyonu
5. Miyokard kontraksiyon cevabının yetersiz hale gelmesi
6. Miyokard enerji ihtiyacında artma
7. Diyastolik fonksiyonun ve ventrikül doluşunun bozulması
8. Direkt toksik etki

Kronik sempatik stimülasyonun kötü etkileri anlaşıldıktan sonra, kalp yetmezlikli hastalarda beta adrenerjik bloker tedavisinin faydalı olabileceği fikri ortaya atılmıştır. İlk defa dilate kardiyomiyopati hastalarda düşük dozda başlanarak birkaç haftada giderek artırılan metoprolol tedavisinin klinik ve hemodinamik düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca

beta blokerler sol ventrikül sistolik fonksiyonunu düzelttikleri, ventriküler aritmileri azalttikları, RAA sisteminin stimülasyonunu engelledikleri, en önemlisi riorepinefrinin miyokard üzerine toksik etkisini ortadan kaldırdığı ve böylece kardiyak dilatasyonun progresyonunu yavaşlattıkları, miyokardın oksijen ihtiyacını dengede tutarak miyokard iskemisini azalttikları için kronik kalp yetmezlikli hastalarda yaşam süresini uzatmaları gerektiği düşünülür (2).

Kronik kalp yetmezlikli hastaların uzun süreli beta bloker tedavisinden fayda görmeleri, iki ayrı mekanizma ile açıklanır. Bir grup araştırmacı, sempatik sinir sisteminin uzun süreli aktivasyonunun miyokard üzerinde direkt toksik etki gösterdiğini ileri sürmektedir (örn: feokromastomada gözlenen miyokard fonksiyon bozukluğu). Bu görüş neden kalp yetmezliği daha ileri derecede olan hastaların beta blokere daha iyi cevap verdiklerini izah edebilir (22,23). Plazma katekolamin seviyeleri daha yüksek olduğundan, böyle hastalar, daha yüksek toksisite riski taşımaktadırlar. Uzun süreli metoprolol tedavisi sonucundaki hemodinamik ve klinik düzelme; sempatik aktivasyona bağlı toksik etkinin reversibl olduğunu fakat kardiyak fonksiyonun düzelmesi için endojen katekolaminlerdeti uzun süre korunmak gerektiğini düşündürmüştür. Mühim olan nokta şudur: Beta agonistler intrasellüler kalsiyumu artırmaktadırlar, ancak yalnızca beta bloker tedavisi sistolik performansını (kalp debisi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) düzeltmektedir. Bu beklenmeyen ve paradoksik cevap, ancak beta blokerlerin miyokarda hücre düzeyinde, toksik veya depressan bir faktörü ihhabe ettiklerini varsayarak açıklanabilir.

Son zamanlarda bir kısım araştırmacılar bu görüşe karşı çıkmışlardır. Kalp yetmezliğinde görülen kontraksiyon bozukluğu kısmen intrasellüler cAMP'nin eksikliğine bağlı olduğundan, bu durumun miyokardiyal beta reseptörlerin kaybı (downregülasyon) ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılar, beta blokerlerin, beta reseptör dansitesini artırdıkları (up regülasyonu) ve böylece kalbi, endojen katekolaminlerini pozitif inotropik ve lusitropik etkilerine karşı hassas hale getirdikleri fikrini ortaya atmışlardır. Bu hipoteze göre daha ileri kalp yetmezliği olanların beta blokajdan daha fazla fayda görmelerinin sebebi, bu hastalarda daha belirgin beta reseptör down regülasyonu olması ve böylece upregülasyon yapan ajanlardan daha fazla fayda sağlamalarıdır. Bununla beraber, bu görüş bazı gözlemleri açıklayamamaktadır. Birincisi beta blokerler, beta reseptör dansitesini artırırken aynı zamanda bu reseptörleri, endojen katekolaminlerin etkilerine karşı bloke etmektedirler. Bu durumda uygun hemodinamik etkinin ortaya çıkması önlenmektedir.

İkincisi; beta reseptör up regülasyonu, tedaviye başladıktan sonra saaller-günler içerisinde ortaya çıkar. Ancak istenen hemodinamik ve klinik etkiler birkaç ay sonra meydana gelmektedir. Üçüncüsü; beta reseptör tıp regülasyonuna sebep olan diğer ajanlarla uzun süreli tedavi (örn; ACE inhibitörleri), kalp debisinde ve ejeksiyoti fraksiyonunda belirgin düzelme oluşturmamaktadır. Son olarak da; beta reseptör dansitesindeki değişikliklerle, beta bloker tedavisine klinik cevap arasında çok küçük bir ilişki bulunmuştur (22).

Bazı araştırmacıların nonselektif beta bloker tedavisini desteklemelerine rağmen (24), kalp yetmezliğinde sadece beta₁ reseptörlerde down regülasyon olduğundan, beta₂ reseptör blokajı sistemik vasküler tonus anısına sebep olabileceğinde» ve kalp yetmezliğinde miyokard kontraktilesi normalden daha fazla beta₁ reseptörler yoluyla olduğundan, kardiyoselektif beta blokerler ilaha uygun bulunmuştur (22,23).

Beta bloker tedavisinin cesaret verici sonuçlarına rağmen, bazı ikazların yapılması lazımdır. Tedaviye düşük dozda başlansa bile istenmeyen hemodinamik ve klinik etkiler oluşabilir. Bu durum en çok; belirgin kardiyak dilatasyonu, çok yüksek kalp hızı ve çok yüksek plazma norepinefrin seviyesi olan hastalarda görülür. Ancak daha önce de belirtildiği gibi uzun süreli beta bloker tedavisinden en çok yarar gören hasta grubu da bu gruptur.

Kalp yetmezliği olan idiyopatik dilate kardiyomiyopati hastalarının %10'u düşük doz tedavisine rağmen başlangıçta veya doz artırmaları sırasında tedaviyi tolere edememişlerdir. İkinci bir husus da yapılan araştırmaların çoğu idiyopatik dilate kardiyomiyopati hastalar üzerindedir. İskemik kardiyomiyopati hastalar üzerinde beta bloker tedavisinin etkisi açık değildir. Bu hastalarda sinus nod ve iletim sistemi disfonksiyonuna bağlı olarak kalp hızı daha yavaş olma eğilimindedir, ayrıca uygun değişikliklerin oluşabildiği canlı miyokard dokusu daha azdır (24). Bununla beraber, dilate kardiyomiyopati, beta blokerlerin yaşam süresi üzerine yaptığı iyi etkiler, iskemik kalp yetmezliği gelişen hastalarda beta bloker tedavisi, ani ölüm oranında %47 azalma meydana getirmiştir. Kalp yetmezliği olmayan grupta ise ani ölüme azalma gözlenmemiştir (23).

Kalp yetmezliğinde beta bloker tedavisi konvansiyonel bir tedavi değildir. Hem iskemik hem de diğer kardiyomiyopatilerde etkisinin daha çok araştırılması gerekir (24).

Beta bloker tedavisinin istenmeyen etkilerini önlemek için pindolol ve oxyprenolol gibi intrinsek

sempatomimetik aktivitesi olan beta blokerler (parsiyel beta antagonistler) denenmiştir (12,25). Bu ilaçların beta agonist aktiviteleri nispeten zayıftır ve akut hemodinamik etkileri metoprololden farklı bulunmamıştır. Bu yüzden pindolol'un uzun süreli kullanımı, metoprolol tedavisinde olduğu gibi hemodinamik kötüleşme sebebiyle sınırlıdır. Oxyprenolol ile yapılan çalışmalarda ise kalp yetmezlikli hastaların durumlarının ağırlaştığı ve egzersiz kapasitelerinin azaldığı gözlenmiştir. Ancak periferik vasküler dilatasyon yapabilen bucindolol ve celiprolol gibi beta blokerlerin sol ventrikül disfonksiyonunu artırıcı etkileri ve kalp yetmezliği tedavisinde daha etkili oldukları ileri sürülmüştür (12,20).

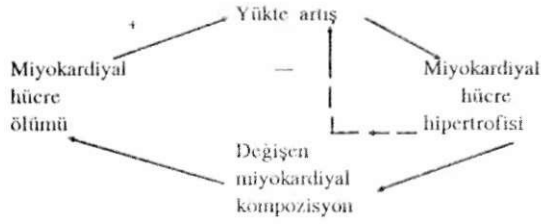
Beta agonist aktivitesi, beta antagonist aktivitesinden daha fazla olan "parsiyel beta agonist" ilaçlar üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir. Bunların prototipi olan xamoterol, istirahatte yani adrenerjik tonus nispeten düşük iken, beta₁ reseptör aktivitesini stimule ederek, sol ventrikül kontraktilesini artırır ve diastolik fonksiyonu düzeltir. Egzersiz gibi sempatik tonusun yükseldiği durumlarda ise beta₁ antagonist etki ilave olur. Parsiyel beta agonistler, kalp yetmezliğinde, sempatik aktivitenin progressif artışı sırasında beta reseptörlerin down regülasyonunu engelleyerek, endojen katekolaminlere ve kendi beta agonist etkilerine karşı sensitiviteyi devam ettirirler. Diğer yandan III. ve IV. grup kalp yetmezliğinde katekolamin seviyesi çok yüksek olduğundan ve beta reseptör down regülasyonu bulunduğu, parsiyel beta agonistler pozitif inotropik etki gösteremezler ve beta bloker gibi hareket ederler. Uzun süreli tedavi sonucunda diğer beta blokerler gibi sistolik fonksiyonu düzeltip düzeltmedikleri henüz kesinlik kazanmamıştır (22). Hafif derecedeki kalp yetmezliklerinde plazma katekolamin seviyesi pek yüksek olmadığından ve beta reseptör dansitesi muhtemelen korunduğundan, parsiyel agonistler beta reseptörleri stimule ederler ve diastolik fonksiyonu düzelterek uzun süreli bir hemodinamik fayda sağlarlar (12,22). Ayrıca kronik xamoterol tedavisinden sonra taşiflaksi ya da ventriküler aritmilerde herhangi bir artış gözlenmemiştir (26).

Xamoterol, kalp yetmezliği tedavisine yeni ve çekici bir şekil kazandırmıştır. Ancak şimdiki tedavi spektrumunda kesin rolü belli değildir.

Antiaritmik Tedavi

Kalp yetmezliği olan hastalarda asemptomatik ventriküler aritmilerin tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

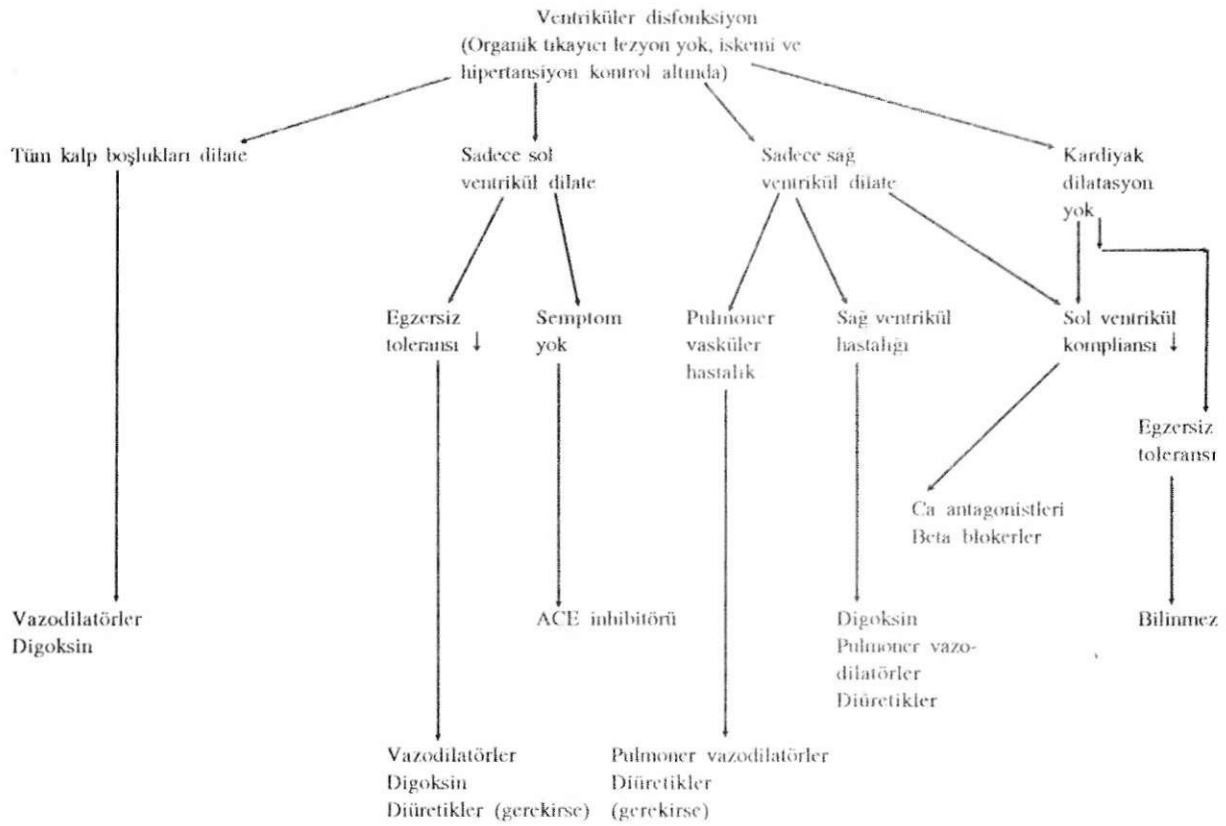
Kronik kalp yetmezlikli hastaların %50-70'i henüz IV. gruba girmeden ani olarak ölmektedirler.



Şekil 3.

ne'un yasası süresini uzatabildiği belirtilmiştir (7,28). Dolayısıyla özellikle amiodarone ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (27).

Enerji ve potasyum koruyuculuğu yaparak, sol ventrikül fonksiyonunu düzelteren ve bu yolla hayat süresini uzatan beta bloker ve ACE inhibitörü gibi ajanlarla ventriküler aritmiler, büyük bir ihtimalle siipresse olur (27). Bununla beraber ciddi kalp yetmezliği ve ciddi ventriküler aritmisi olan bazı hastalarda antiaritmik tedaviyi düşünmek makul ve ihtiyatlı bir davranış olur (7).



Şekil 4.

Ventriküler ektopik aktivite, ani ölüm riski taşıyan kötü prognoz işaretidir. Ancak ventriküler aritmilerin süpresyonunun, ani ölümü önlediği ya da hayat süresini uzattığı kesin olarak gösterilemediği için, bu aritmilerin direkt olarak ventriküler fibrilasyonun habercisi olduğu söylenemez (1,27). Bununla beraber verilerin eksikliği, antiaritmik tedavinin yaşam süresini uzatmayacağı anlamına gelmemelidir (12). Bir araştırmada ciddi kalp yetmezliğinde amiodarone

Antikoagulasyon Tedavi

Dilate kardiomyopati hastalar embolik olaylar açısından risk taşırlar. Ancak antikoagulan tedavinin de riski vardır (1). Bugün sadece bazı seçilmiş hastalara (ventrikül içerisinde trombus bulunan, önceden emboli hadisesi geçirmiş) antikoagulan tedavi uygulanması gerektiği düşünülmektedir.

Miyokardın Hücre Koni pozisyonundaki Değişikliğin Düzeltilmesi

Aşırı yük altındaki kalpte, başlangıçta kompan-satuvar olarak, sarkomer miktarının artırılmasıyla hipertrofi meydana gelir. Ancak hipertrofi, miyokardiyal hücre ölümüne yol açan değişiklikleri başlatır (Şekil 3). Bu durumda kalp yetmezliğinde miyokard hipertrofisinin gelişmesini engellemek gerekir mi? sorusu ortaya çıkar. Konjestif kalp yetmezlikli hasta-

da gen ekspresyonundaki zararlı değişiklikleri modifiye edebilmek henüz mümkün değildir. Ancak, aşırı yük kardiyomiyopatisinin mevcudiyeti gen ekspresyonunu değiştirerek, hipertrofiyi engellemek için yeni tedavi stratejilerinin araştırılmasını stimüle etmelidir (3).

Bütün bu anlatılanların ışığı altında Şekil 4'de konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi, kalp boşlukları anahtar alınarak, kısmen basitleştirilmeye çalışılmıştır (5).

KAYNARLAR

1. Poole-Wilson PA. Emme perspectives in the management of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66:462-7.
2. Geltman EM. Mild heart failure: Diagnosis and treatment. *Am Heart J* 1989; 118:1277-91.
3. Knoebci SB. Changing strategies in the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:513-23.
4. Lurst JW, Schlant RC. The Heart. McGraw-Hill Information Services Company, seventh edition 1990; 387-90.
5. Colin JN. Current therapy of the failing heart. *Circulation* 1988;78:1099-1107.
6. Parmicy WW. An overview of integration of therapy for congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14(Suppl 5):S7-KS77.
7. Panuley WW. Treatment of congestive heart failure-state of the art and future trends. *Br J Clin Pharmacol* 1989, 28:31S-9S.
8. Poole-Wilson PA. Drug treatment of heart failure. *Drugs* 1990; 39(Suppl.4):25-8.
9. Drexler H, Miin/el T, Riede U, Just H. Adaptive changes in the periphery and their therapeutic consequences. *Am J Cardiol* 1991; 67:290-350.
10. Dicksetin K. Smith T'W. Current therapy of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14(Suppl.5):S48-S56.
11. Erdiuan E. The value of positive inotropy in acute and chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14(Suppl.3):S36-S41.
12. Francis GS. Which drug for what patient with heart failure and When? *Cardiology* 1989; 76:374-83.
13. Ponleur H, Ihuiei C, Gttme O, Rousseau ME. Focus on diastolic dysfunction: a new approach to heart failure therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:41S-52S.
14. Stiles GE. Adrenergic receptor responsiveness and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67:13C-17C.
15. Taylor SII. Therapeutic targets and expectations for the treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1989; 10(Suppl C): 19-24.
16. Forfar JO. Neuroendocrine activation in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67:3C-5C
17. Cleland JG, Dargie IH. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Am J Cardiol* 1988; 62:55A-59A.
18. Swedberg K, Kjeksims I. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure:Results of the cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1988; 62:60A-66A.
19. Colin JN. The sympathetic nervous system in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14(Suppl.5):S57-S61.
20. Challerjee K. Potential use of thin generation beta blockers in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14(Suppl.7):S22-S27.
21. Fowler MB. Cardiac adrenoceptors in the failing heart: effect of intervention. *Eur Heart J* 1990; 11(Suppl.A): 13-8.
22. Packer M. Pathophysiological mechanisms underlying the effects of beta adrenergic agonists and antagonists on functional capacity and survival in chronic heart failure. *Circulation* 1990; 82(Suppl.I):I 77-1 88.
23. Packer M. Is activation of the sympathetic nervous system beneficial or detrimental to the patients with chronic heart failure? Lessons learned from clinical trials with beta adrenergic agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14(Suppl.5):S38-S43.
24. Bristow MR, Fersht.eige.r RE, Port JD, Gilbert EM, Sandoval A, Rasiussen R, Caies AE, l'eldntan AM. Beta adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990; 82(Suppl.I):I 12-1 25.
25. Franciosa JA. Beta receptor-active agents: Role, of partial agonists in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989, 14(Suppl.5):S44-S47.
26. Virk SJ, Qiaog F, Anfilogolf Nil, Murray RG, Littler WA, Davics MK. Acute and chronic hemodynamic effects of xamoierol in mild to moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991;67:480-540.
27. Oakley C. Genesis of arrhythmias in the failing heart and therapeutic implications. *Am J Cardiol* 1991; 67:26C-28C.
28. Cleland JG, Dargie HJ, lord I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987; 58:572-82.