

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ VE ALDOSTERON ANTAGONİSTLERİ

Prof.Dr.Necmi DEĞER
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD

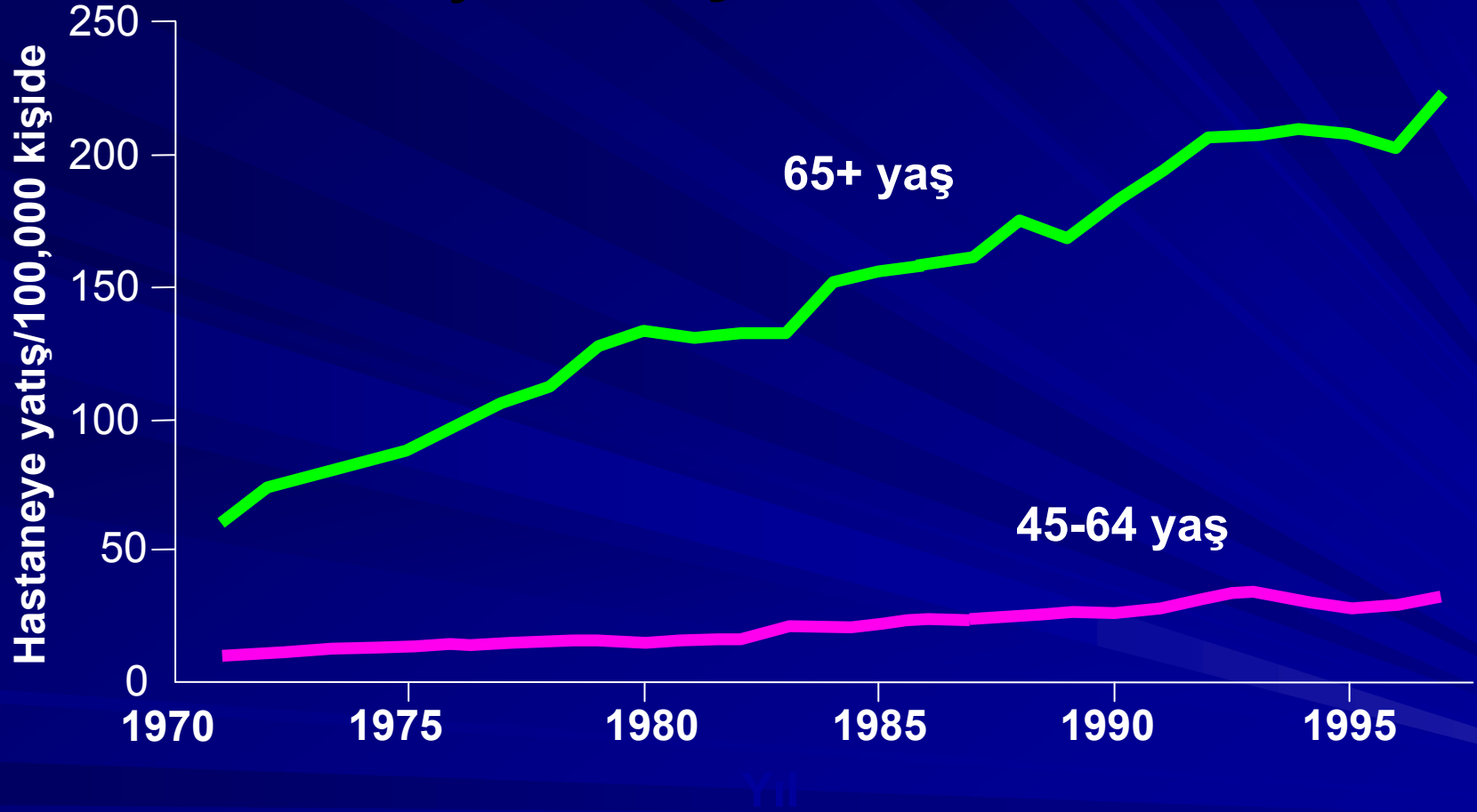
KALP YETERSİZLİĞİ EPİDEMİYOLOJİSİ

- Ülkelerin nüfusunun % 2'si
- Avrupada 6,5 milyon
- Amerika Birleşik Devletlerinde 5 milyon
- Japonyada 2,4 milyon
- Türkiyede 1,4 milyon ? Kişi
- Tüm dünyada yılda 1 milyon yeni olgu
- Hastahaneye ilk yatıştan sonraki 5 yılda mortalite %75 ile çoğu kanser türlerinden daha yüksek
- Ülkelerin tüm sağlık giderlerinin % 2'si

KALP YETERSİZLİĞİ EPİDEMİYOLOJİSİ

- Prevelans yaşla birlikte artar
- 45 yaşından önce enderdir
- Her dekat da ikiye katlanır
- 85 yaşından sonra % 10' a yaklaşır
- Kalp yetersizliğine girmiş yaşlıların yarısı 75 yaşın üzerinde
- 2035 de her 4 kişiden biri >65 yaş olacak

KKY'den hastaneye yatış son 25 yılda üç kat arttı



NHLBI. Morbidity and Mortality: 2000 Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Geneva: World Health Organization; 1996.

KALP YETERSİZLİĞİ

Kalbin dokulara metabolik ihtiyaçlarına uygun miktarda kanı pompalayamadığı veya bunu ancak yüksek kardiyak dolum basınçları ile gerçekleştirebildiği patolojik bir durumdur

(E.Braunwald,1986)

Kalp yetersizliğinde nörohormonal aktivasyon



Kalp yetersizliğinde remodeling



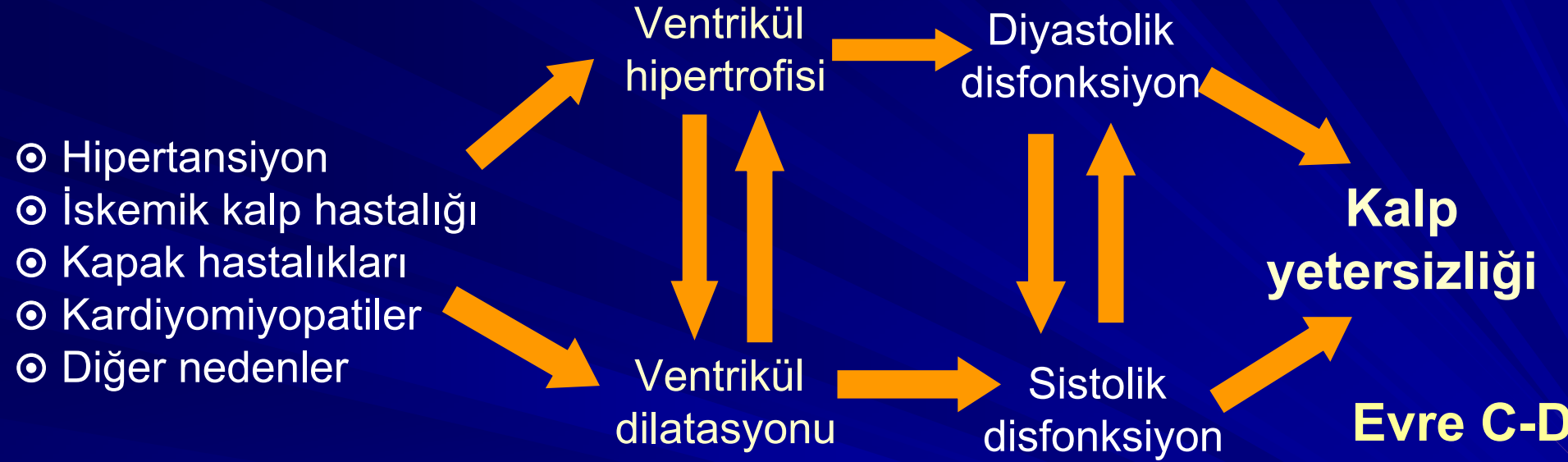
Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması (NYHA)

Sınıf	Tanım	Terminoloji
I	Kardiyak hastalığı olan ancak fiziksel aktivitesi kısıtlanmayan hastalar	Asemptomatik ventrikül disfonksiyonu
II	Kardiyak hastalığı olan ve fiziksel aktivitenin hafif kısıtlanmaya neden olduğu hastalar	Hafif kalp yetersizliği
III	Kardiyak hastalığı olan ve fiziksel aktivitenin belirgin kısıtlanmaya neden olduğu hastalar	Orta dereceli kalp yet.
IV	Kardiyak hastalığın fiziksel aktiviteyi tamamen engellediği hastalar	Ağır kalp yetersizliği

KALP YETMEZLİĞİ KLASİFİKASYONUNA YENİ YAKLAŞIM

	Stage	Hasta Tanımı
A	Kalp yetmezliği gelişmesi riski yüksek	<ul style="list-style-type: none">■ Hipertansiyon■ CAD■ Diabetes mellitus■ Kardiyomyopati aile hikayesi
B	Asemptomatik KY	<ul style="list-style-type: none">■ Geçirilmiş MI■ LV sistolik disfonksiyon■ Asemptomatik valvüler hastalık
C	Semptomatik KY	<ul style="list-style-type: none">■ Bilinen yapısal kalp hastalığı■ Nefes darlığı, halsizlik■ Azalmış eksersiz toleransı
D	Refrakter end-stage KY	<ul style="list-style-type: none">■ Maksimal tedaviye rağmen istirahatte belirgin semptomlar (Sık hospitalizasyon veya özel müdahalesiz hastahaneden güvenle taburcu edilemiyen hastalar)

Kronik kalp yetersizliği gelişim süreci



Normal sol ventrikül fonksiyonu

Yeniden biçimlenme

Semptomsuz sol ventrikül disfonksiyonu

Evre A

Evre B

Kalp yetersizliğinde natriüretik peptidler

Atriyal ve ventriküler volüm/basınç ekspansiyonuna yanıt olarak endojen peptidler aktive olur

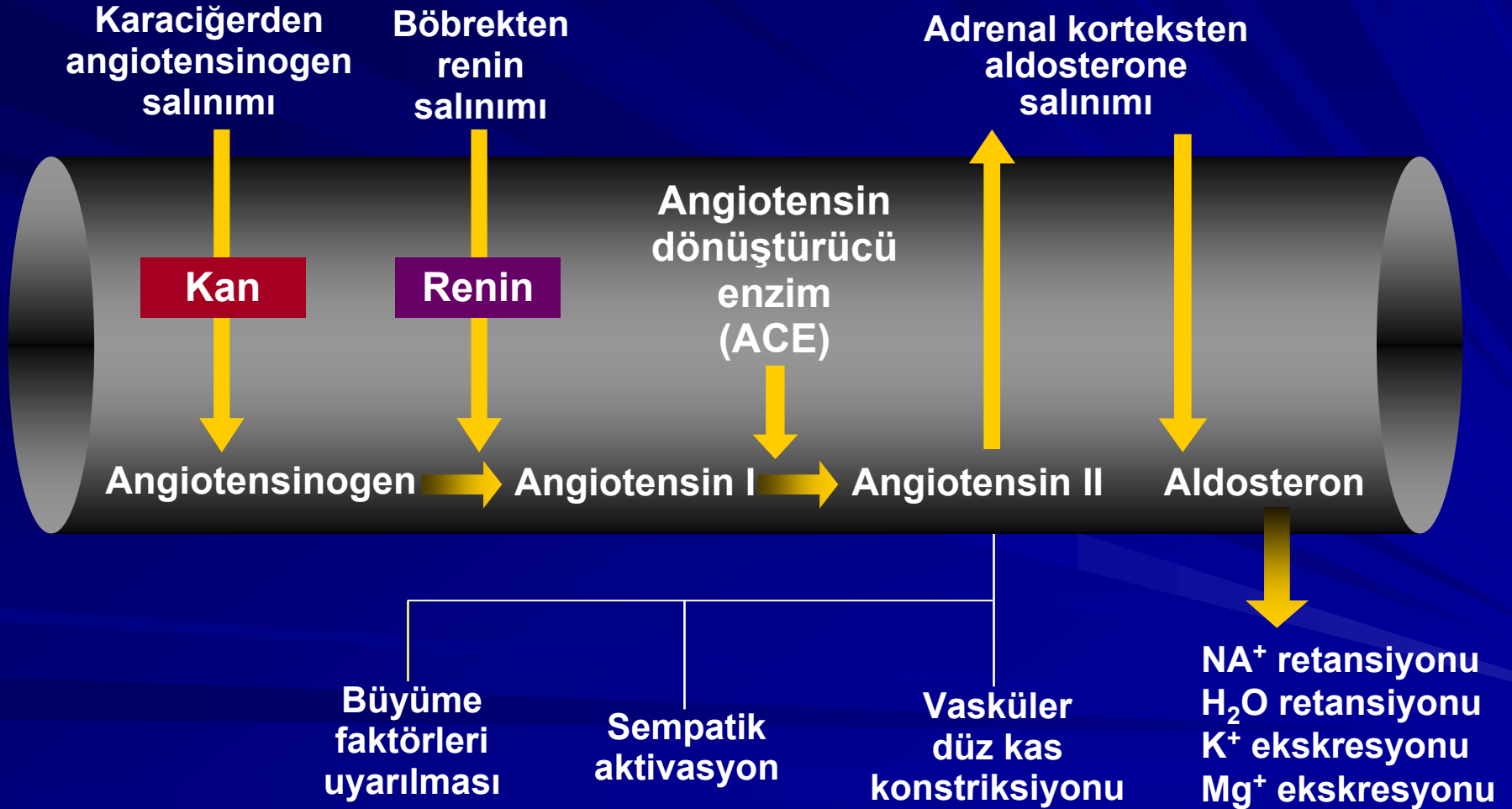
Atriyal Natriüretik Peptide (ANP)

- ANP atriyalardan salınır
- Vazodilatasyona yol açar
- Natriürezi artırır
- KKY de yükselmiştir

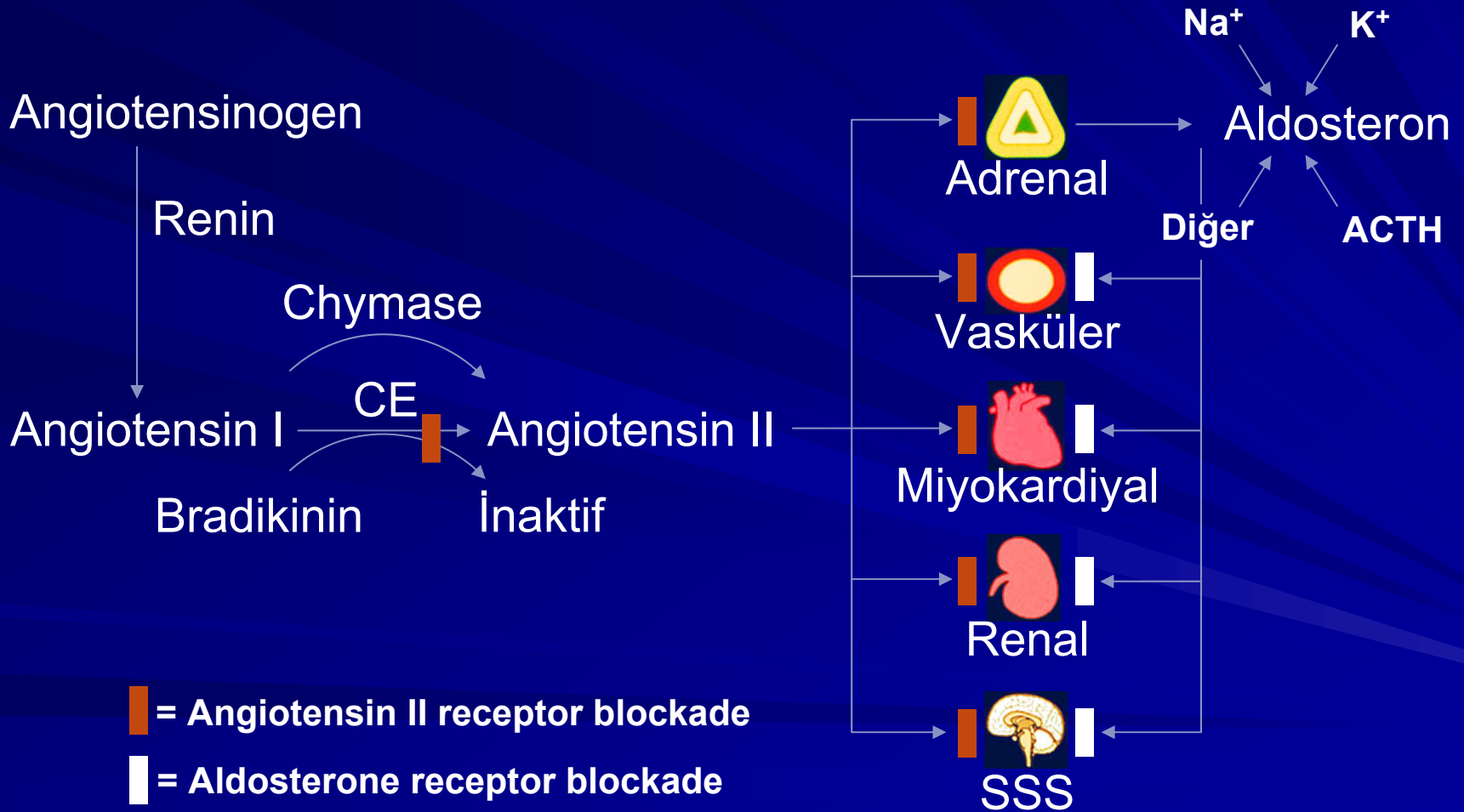
B-Tipi Natriüretik Peptide (BNP)

- BNP ventriküllerden salınır
- Vazodilatasyona yol açar
- KKY'de yükselmiştir
- Selektif afferent arteryel vazodilatasyona yol açar
- Proksimal tubulusda Na⁺ reabsorpsiyonunu inhibe eder
- Renin ve aldosteron salınımını inhibe eder

Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAA) Sistemi



RAA Sistemi ve hedef reseptörler

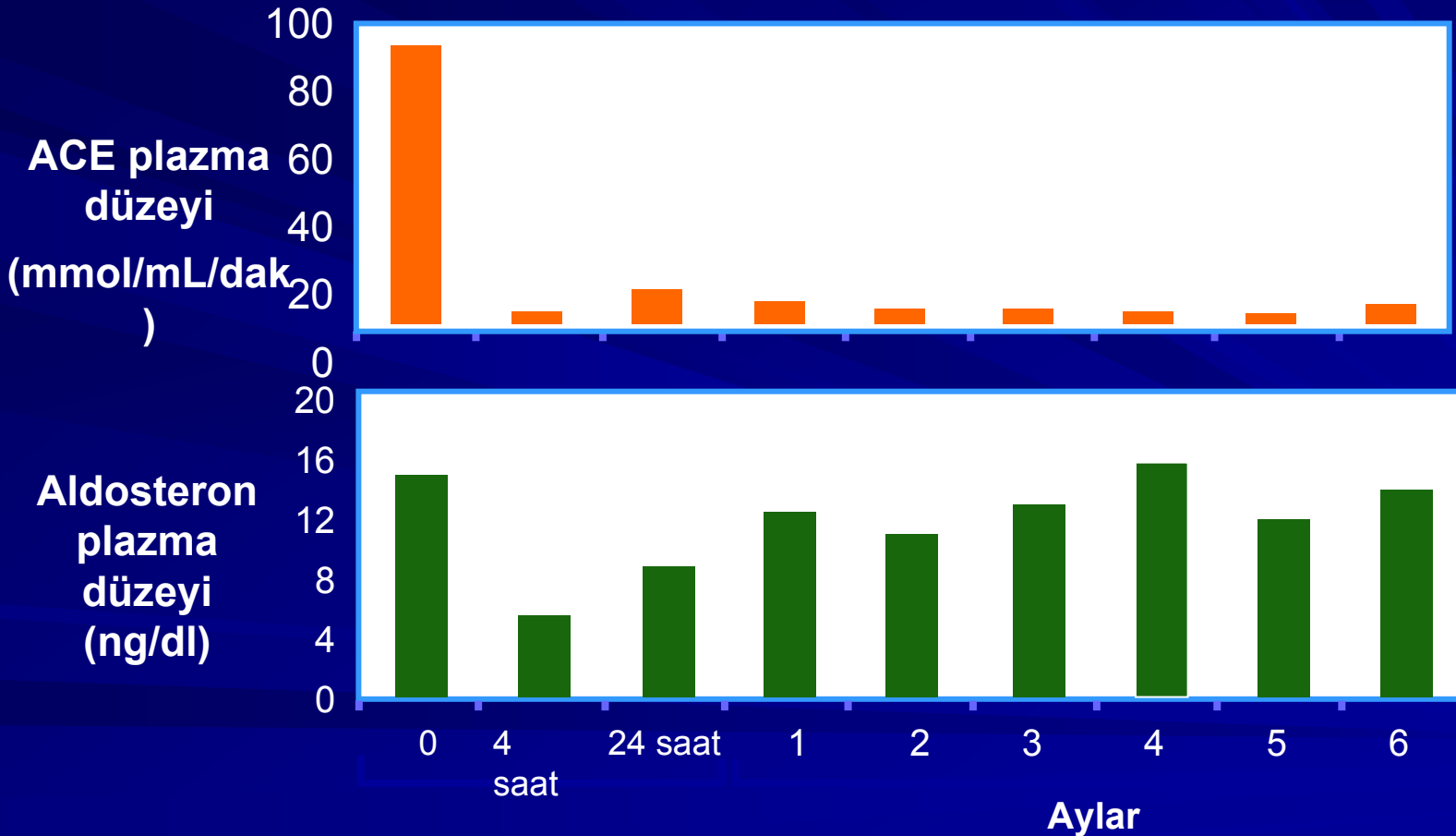


Kalp yetersizliğinde aldosteron yüksekliği

- Anjiyotensin II, serum K düzeyi
- ACTH, katekolaminler, endotelin, vazopressin
- Metabolik klirensinin azalması

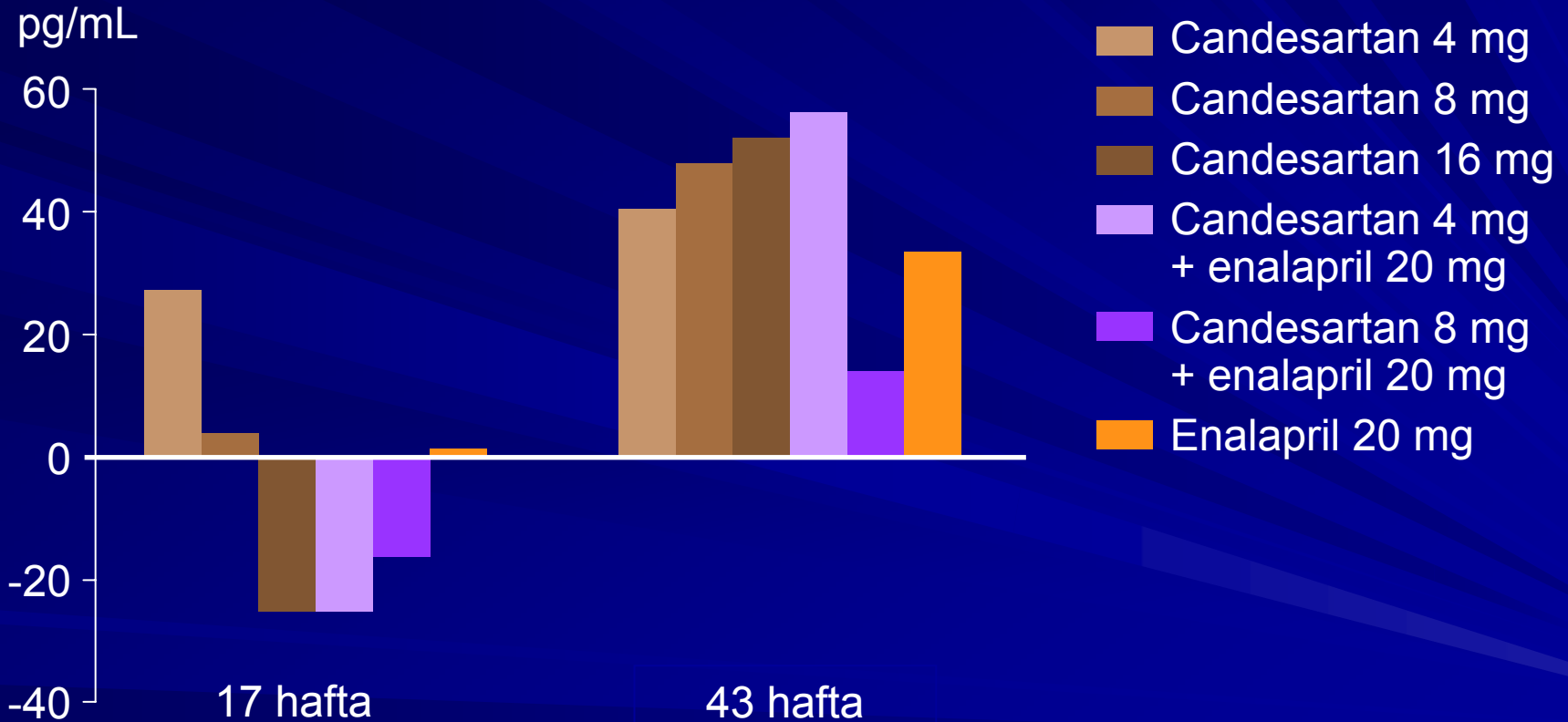
ACE İnhibitörü Kullanımına Rağmen Aldosteron “Kaçak” Fenomeni

MI-sonrası: Enalapril 20mg, günde iki kez



Resolvd Pilot Study

Başlangıça göre Aldosteron düzeyinde değişim



Aldosteronun yeni biyolojisi

Aldosteron sentezi adrenal kortekslerin dışında da yaygındır

Böbrekler dışında da aldosteron reseptörleri yaygın olarak bulunur

Aldosteron vasküler endotelde disfonksiyona neden olur

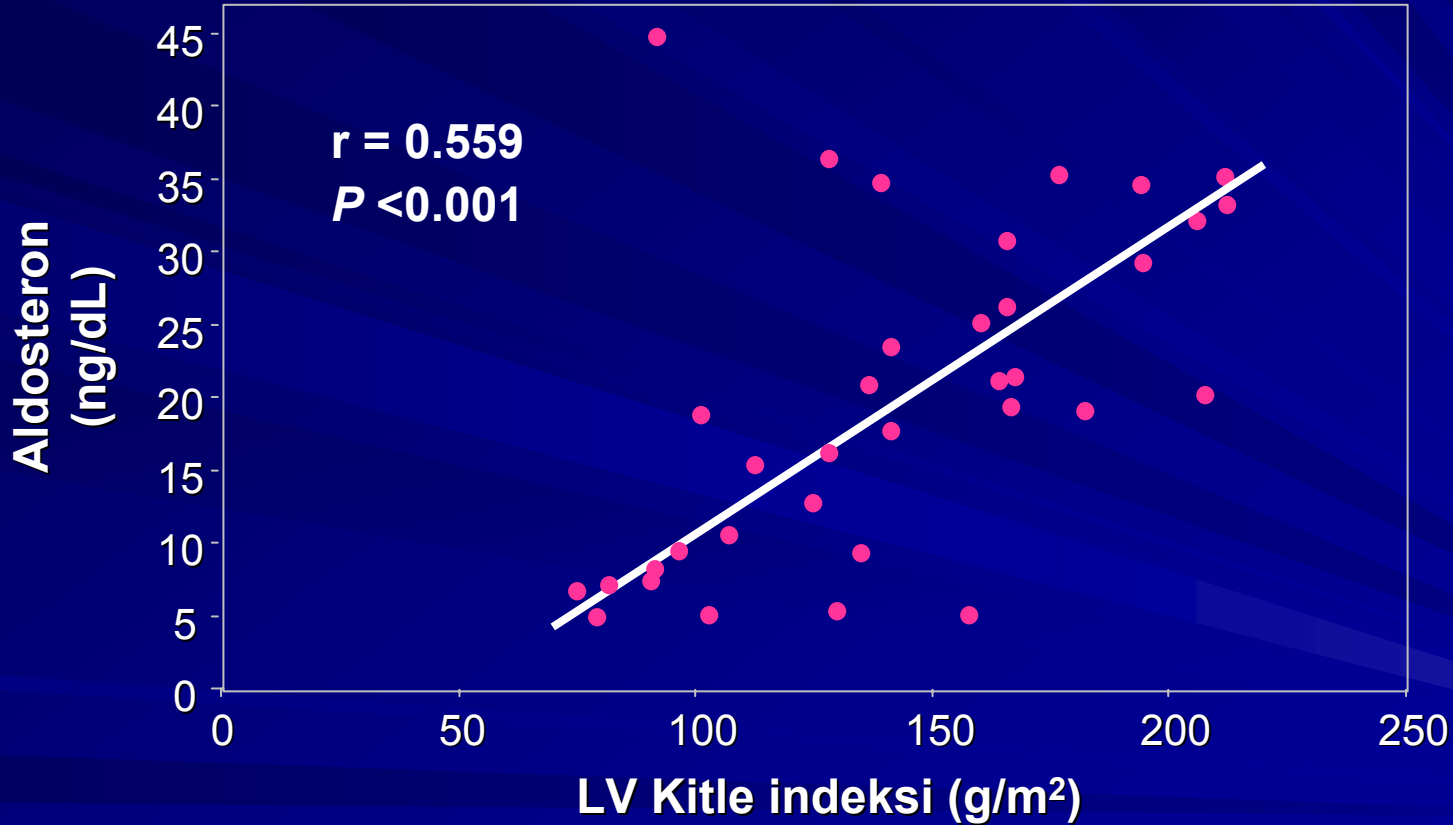
Aldosteron miyokard, böbrek ve beyinde lezyon ve fibroza neden olur

Aldosteron baroreseptörlerde disfonksiyona neden olur

Aldosteron ve endotel disfonksiyonu

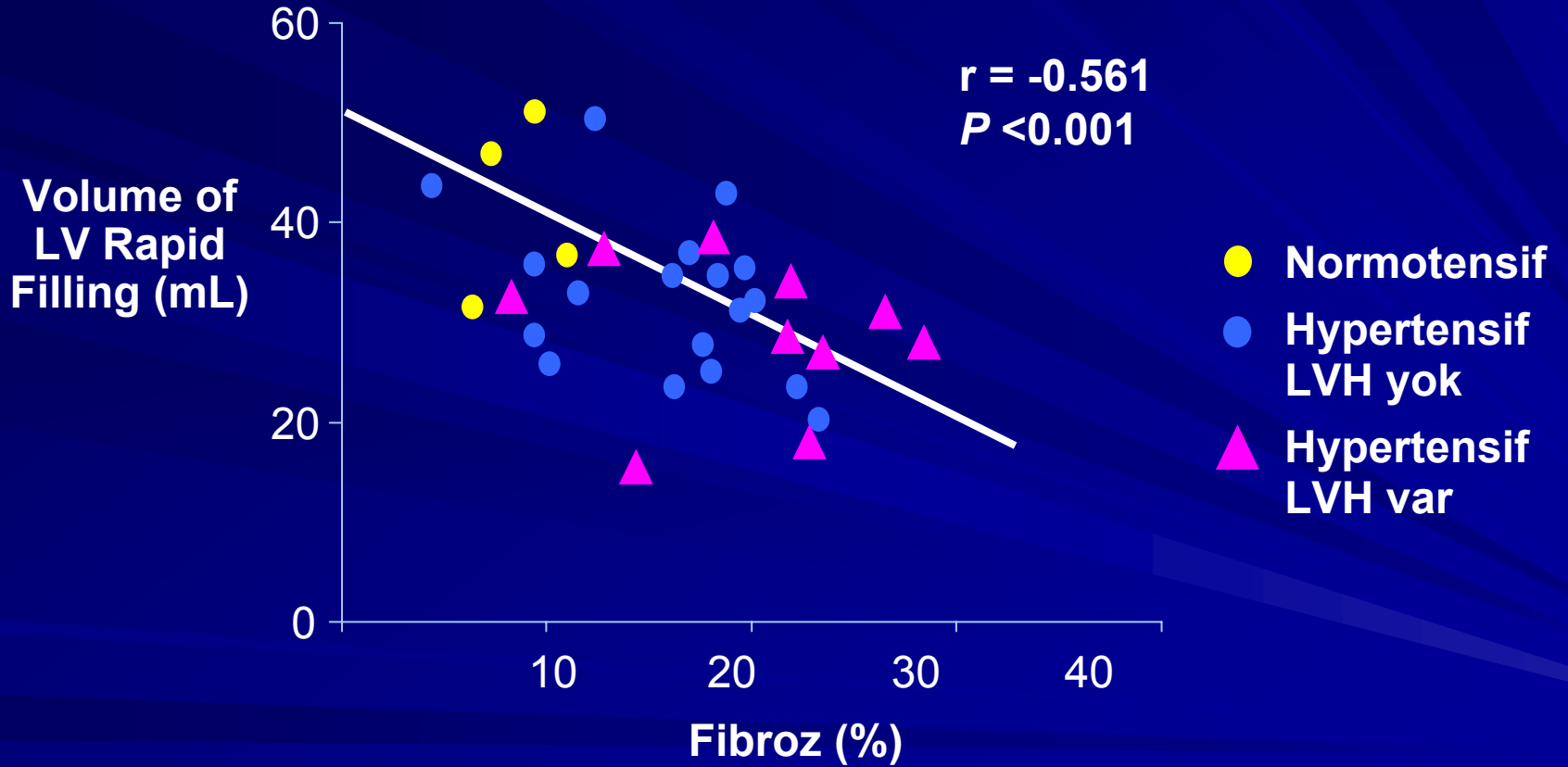
Serbest radikal oluşumunu artırarak nitrik oksid biyoaktivitesini azaltır
İnsanlarda kan basıncını etkilemeyen dozda aldosteron infüzyonu endotel disfonksiyonuna yol açar

Aldosteron LV kitesindeki artış ile ilişkilidir

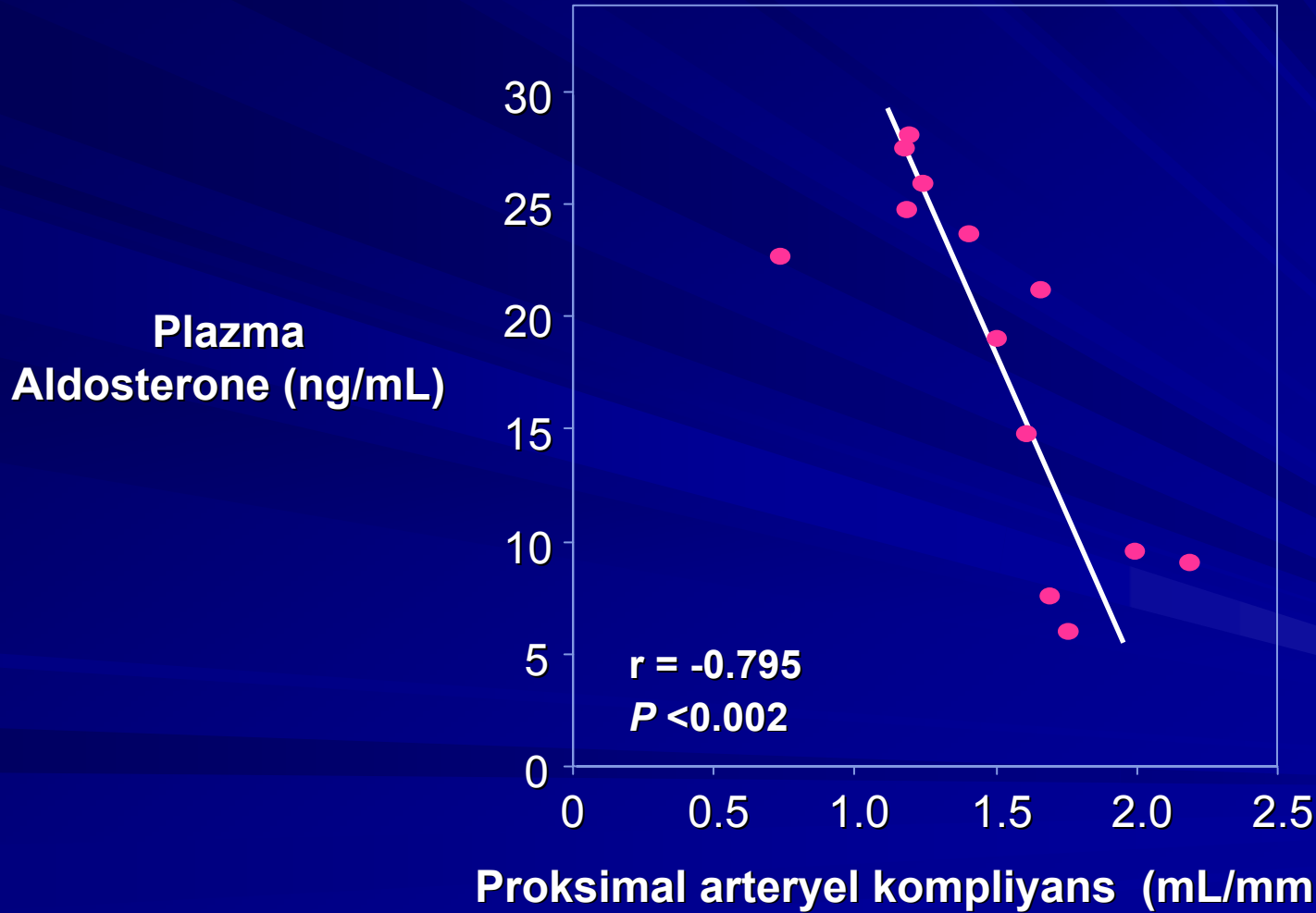


Duprez DA, et al. Am J Cardiol. 1993;71:17A-20A.

Miyokard fibrozu LV disfonksiyonla ilişkilidir

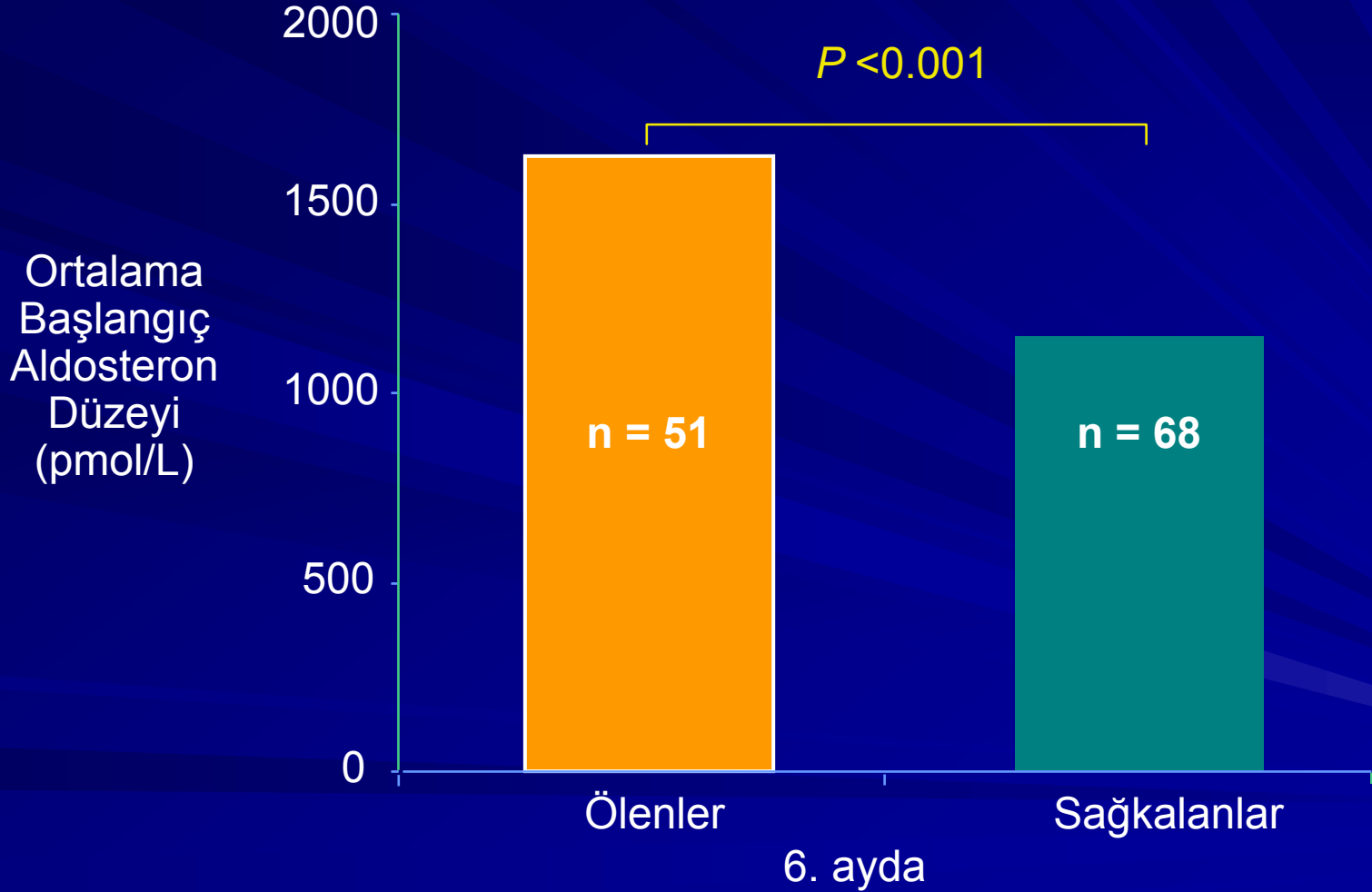


Büyük arterlerde kompliyans plazma aldosteron düzeyiyle ters orantılıdır



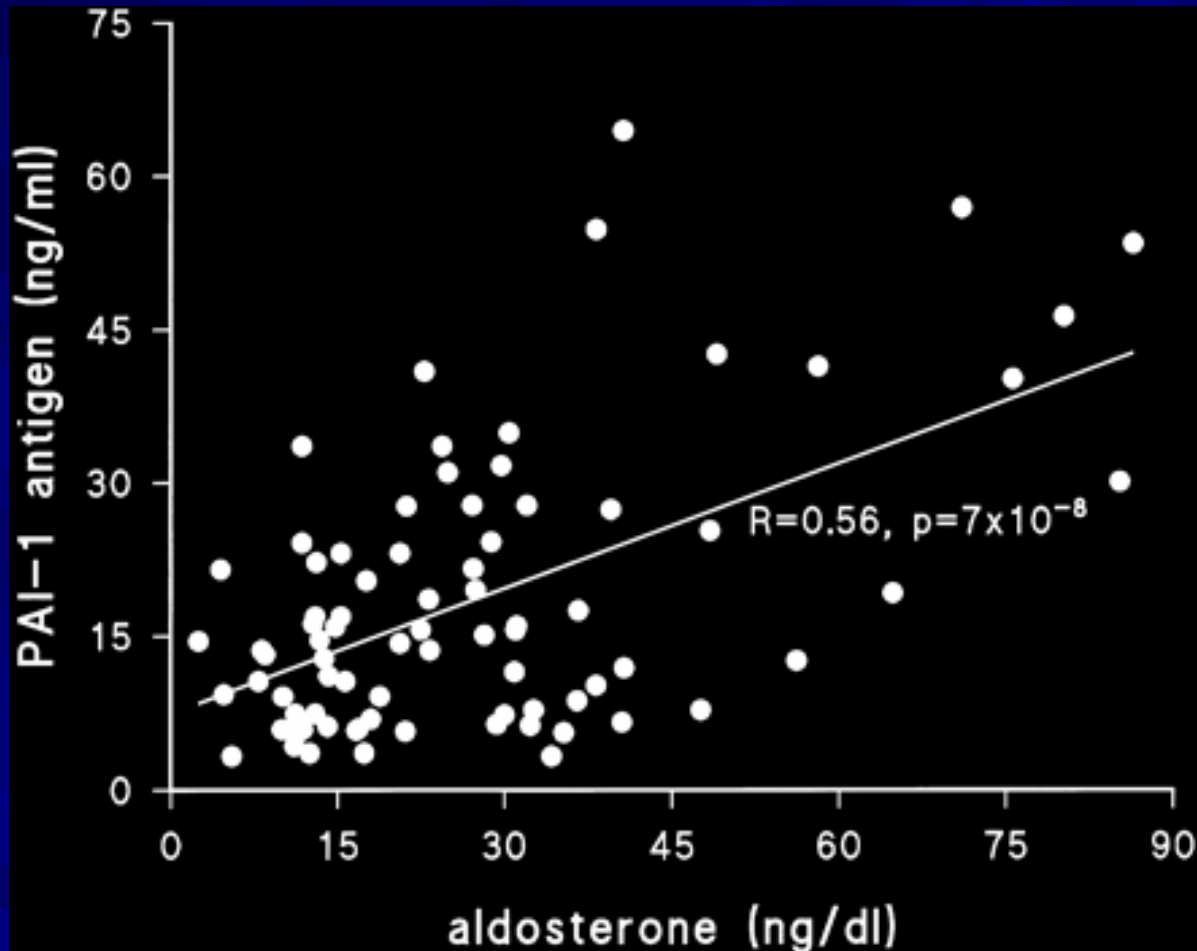
Duprez DA, et al. Eur Heart J. 1998;19:1371-1376.

Aldosterone KY mortalitesindeki artış ile ilişkilidir: CONSENSUS sonuçları



Swedberg K, et al. Circulation. 1990;82:1730-1736.

Aldosteron Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) ile ilişkilidir



Brown NJ, et al. Hypertension. 1998;32:965-971.

Kardiyovasküler hastalıkta Aldosteronun yeri



Güncel Görüş

Aldesteron salınımının çeşitli uyarıları
ACTH - Angiotensin II - K⁺ - Norepinephrine - Endothelin - Serotonin

Aldosterone üretimi
Adrenal bez

Aldosteron reseptörlerinin yerleri

Önceden bilinen

Böbrek

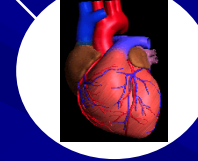


Beyin



Yeni bulunan

Kalp



Vasküler



Aldosteronun zararlı etkileri

**Miyokard
Fibrozu**
**Thrombotic
Phenomena**

**Katekolamin
güçlendirici**

**Sodyum
Retansiyonu**

**Ventrikül
aritmleri**

**Endotel
Disfonksiyonu**

**Santral pressor
etkiler**

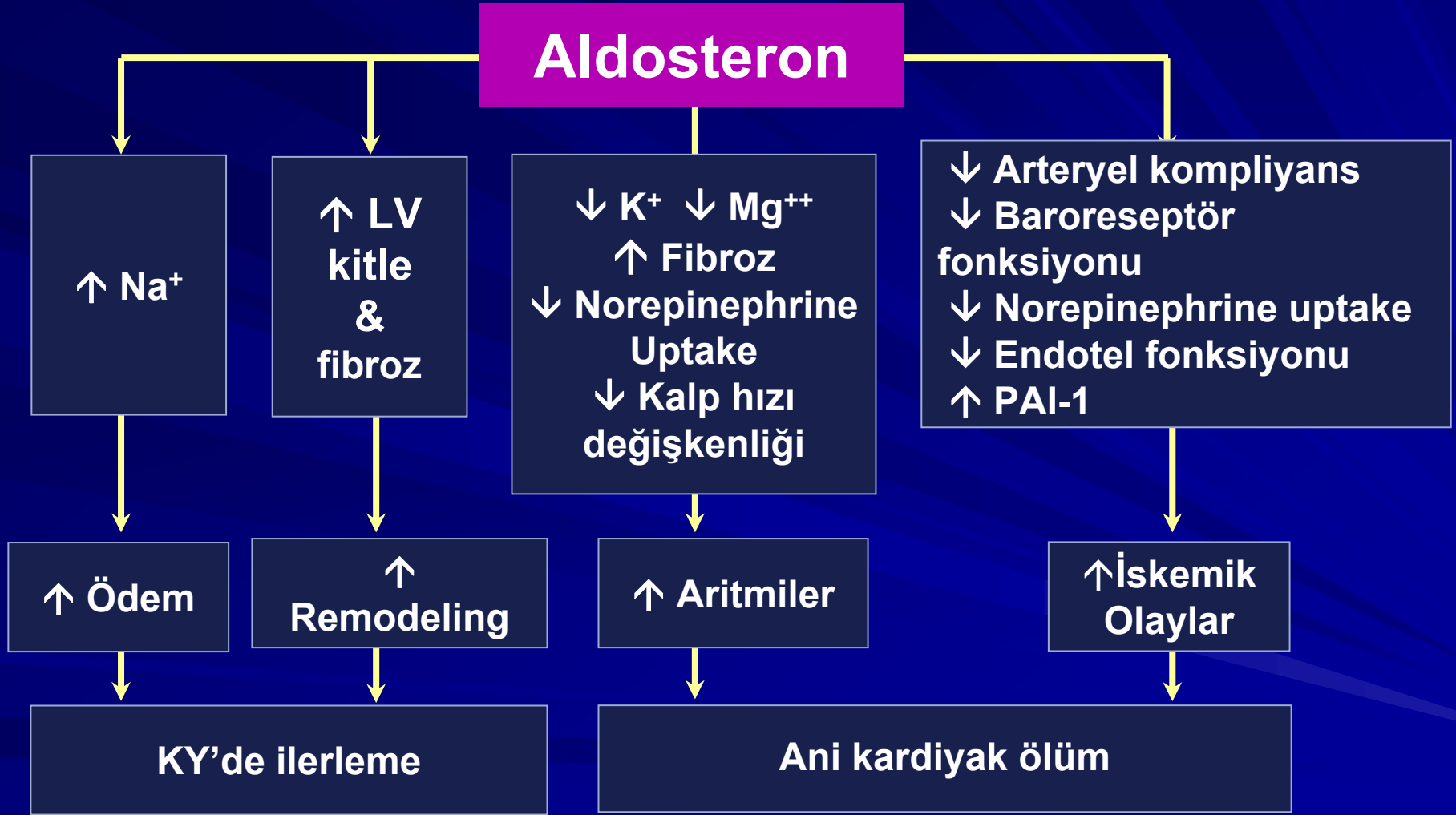
**Potasyum ve sodyum
magnezyum kaybı**

**Vasküler
Fibroz**

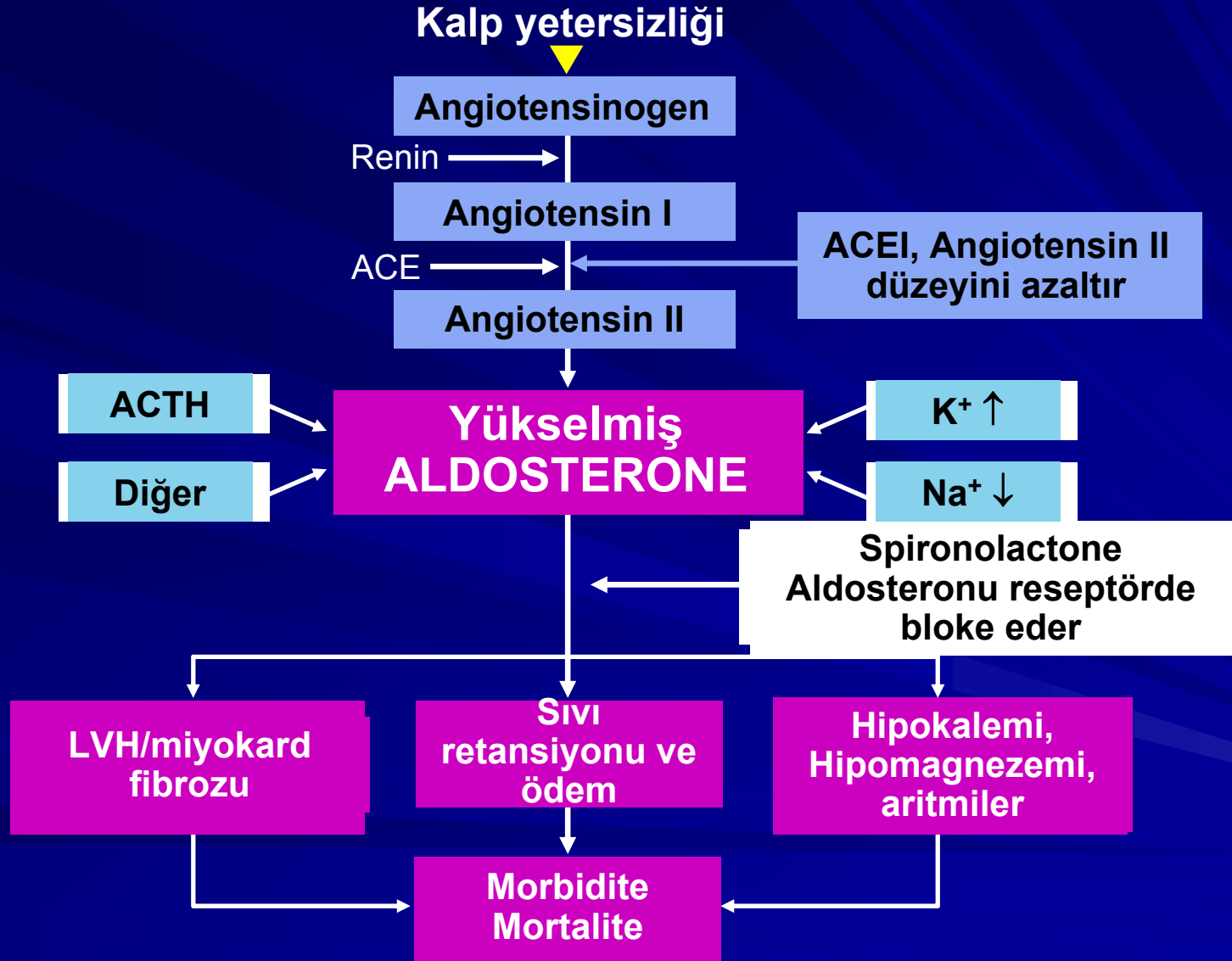
Kardiyak ve vasküler hasar

**Hipertansiyon, Kalp yetersizliği, İskemi, Ventrikül Disfonksiyonu
Aritmiler, Ödem, İnme, Son evre böbrek yetersizliği**

Kalp yetersizliğinde Aldosteronun rolü

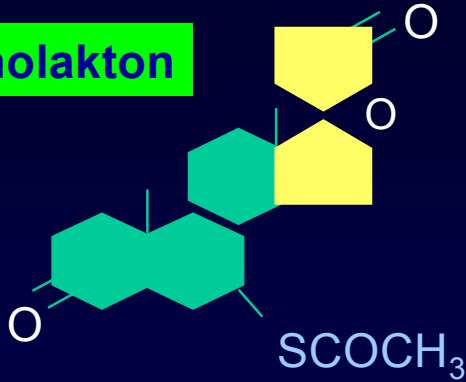


RAA sistemine çift yönlü girişim



Anti-Aldosteron Ajanlar

Spironolakton



- Mineralokortikoid reseptörlerine bağlanma
- Glukokortikoid reseptörlerine kısmi afinite
- Endokrin organlardaki P450 enzimlerini inhibe etme
- Karaciğerdeki P450 enzimlerini indükleme
- Kompleks metabolizma

Eplerenon



- Mineralokortikoid reseptörlerine daha spesifik
- Çok zayıf antiandrojen ve östrojenik etkiler
- Endokrin organlardaki P450 enzimlerine etkisi yok
- Karaciğer P450 enzimlerini minimal indükleme

RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) : Çalışma tasarımı

NYHA III veya IV kalp yetersizliği
LVEF \leq %35
ACEI + loop diuretic \pm digoxin

Spirolactone 25
mg/gün*
(n = 822)

3 yıl



Plasebo
(n = 841)

Primer son nokta

- Total mortalite

Sekonder son noktalar

- Total mortalite
- Kardiyak nedenle hastaneye yatış
- Kardiyak mortalite veya hastaneye yatış

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. N Engl J Med. 1999;341:709-717.

**25 mg/gün başlangıç dozu, günlük ortalama doz 25 mg.*

RALES Başlangıç özellikleri

	Plasebo (n = 841)	Spiro nolactone (n = 822)	Toplam (N = 1663)
Yaş (yıl)	65 ± 12	65 ± 12	65 ± 12
Irk (hastaların %si)			
Beyaz	86	87	87
Cinsiyet (sayı/%)			
Erkek	614 (73)	603 (73)	1217 (73)
Kadın	227 (27)	219 (27)	446 (27)
Kan basıncı (mm Hg)			
Sistolik	122 ± 20	123 ± 21	122 ± 20
Diyastolik	75 ± 11	75 ± 12	75 ± 14

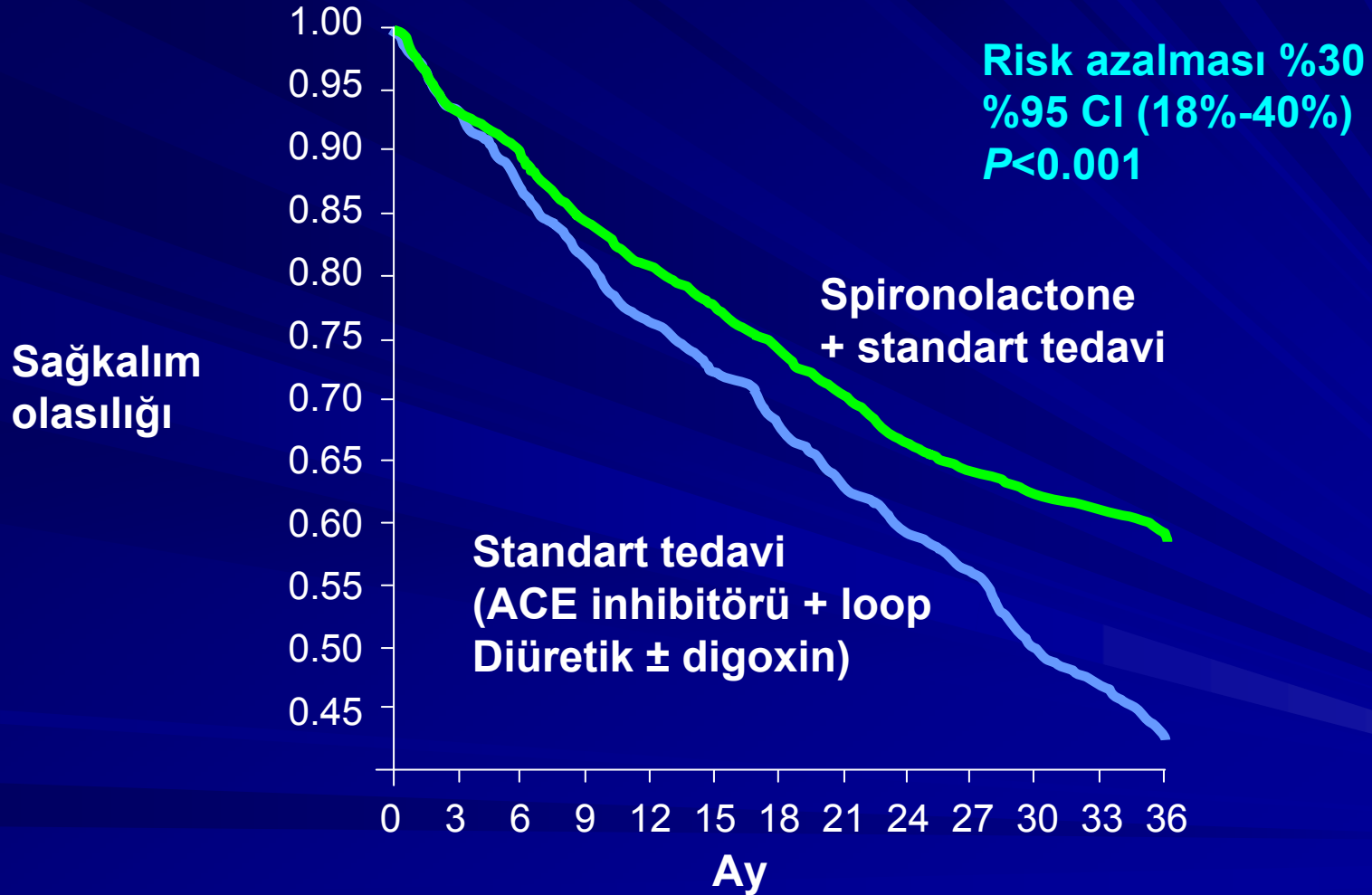
RALES Başlangıç özellikleri

	Plasebo (n = 841)	Spirolactone (n = 822)	Toplam (N = 1663)
Kalp hızı (vuru/dak)	81 ± 15	81 ± 14	81 ± 14
NYHA Sınıf (sayı/%)			
II	3 (0.4)	4 (0.5)	7 (<1)
III	581 (69)	592 (72)	1173 (71)
IV	257 (31)	226 (27)	483 (29)
LVEF (%)	25.2 ± 6.8	25.6 ± 6.7	25.4 ± 6.7

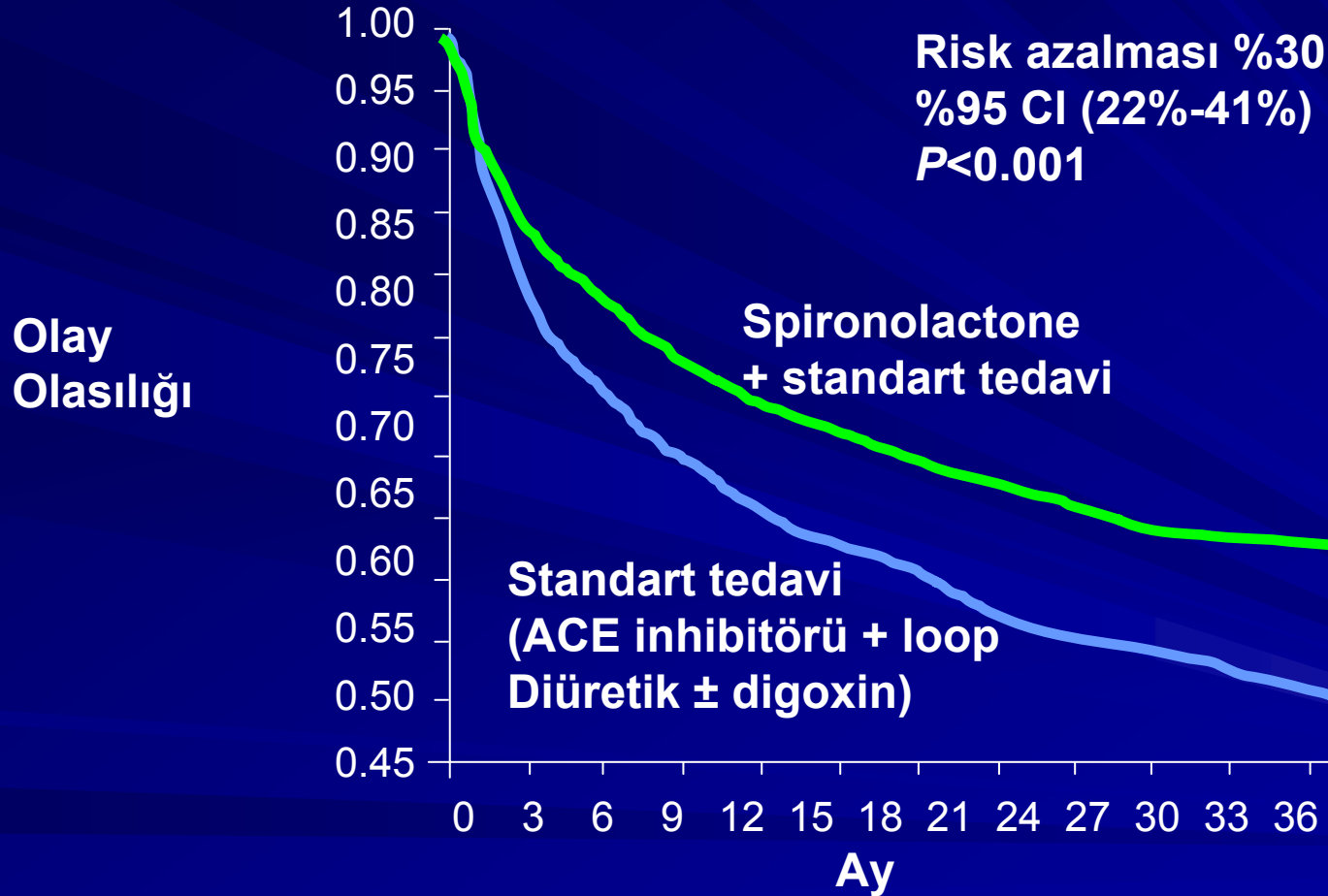
RALES Başlangıç özellikleri

	Plasebo (n = 841)	Spiro nolactone (n = 822)	Toplam (N = 1663)
Kalp yetersizliği nedeni			
Iskemik	453 (54%)	454 (55%)	907 (55%)
Noniskemik	386 (46%)	368 (45%)	754 (45%)
İlaçlar (hasta %)			
Loop diüretikleri	100	100	100
ACE inhibitörleri	94	95	94
Digoxin	72	75	73
Aspirin	37	36	37
Potassium prep	27	29	28
β-Blokerler	10	11	11
Ortalama ACE-I dozu (mg/day)			
Captopril	62.1	63.4	62.7
Enalapril	16.5	13.5	15.0
Lisinopril	13.1	15.5	14.4

RALES: Genel mortalite



RALES: Kardiyak mortalite veya hastaneye yatış; birleşik son nokta



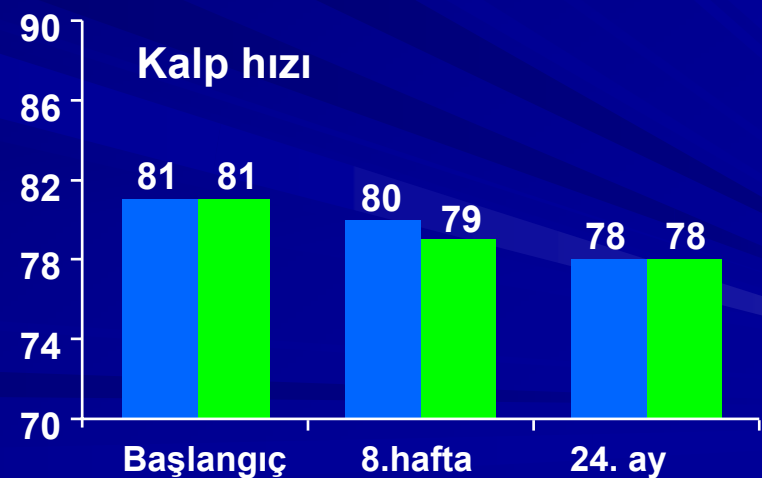
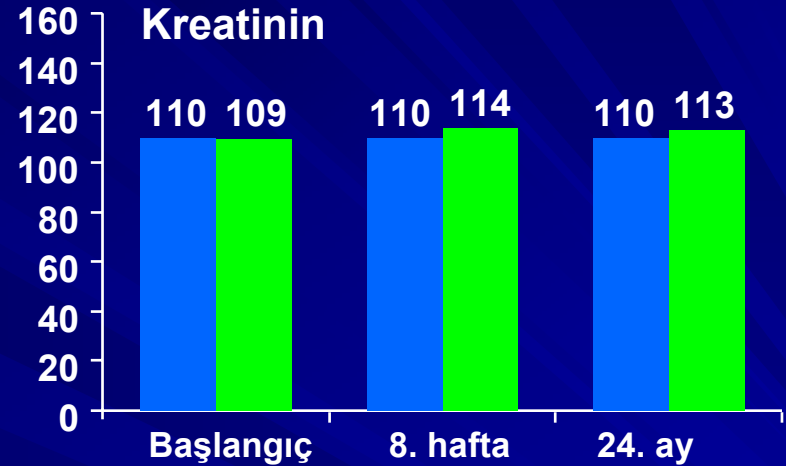
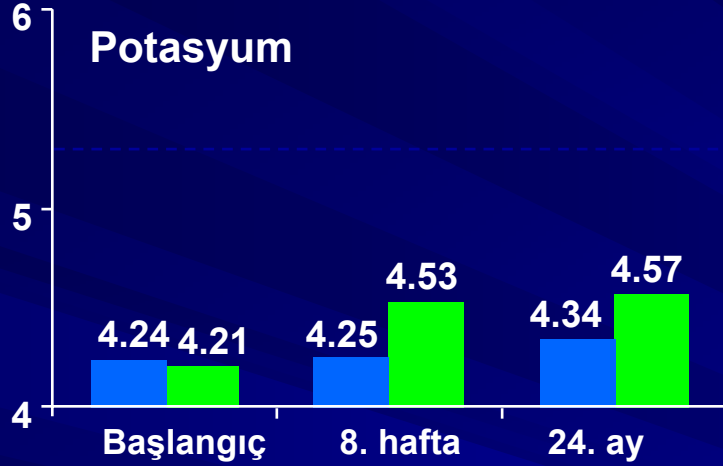
RALES: Ölüm nedenleri

Neden	Risk azalması (%95 CI)	P değeri
Kardiyak mortalite	%31 (%18 - %42)	<0.001
KKYde ilerleme	%36 (%20 - %49)	<0.001
Ani kardiyak ölüm	29% (%5 - %46)	0.02
Toplam mortalite	%30 (%18 - %40)	<0.001

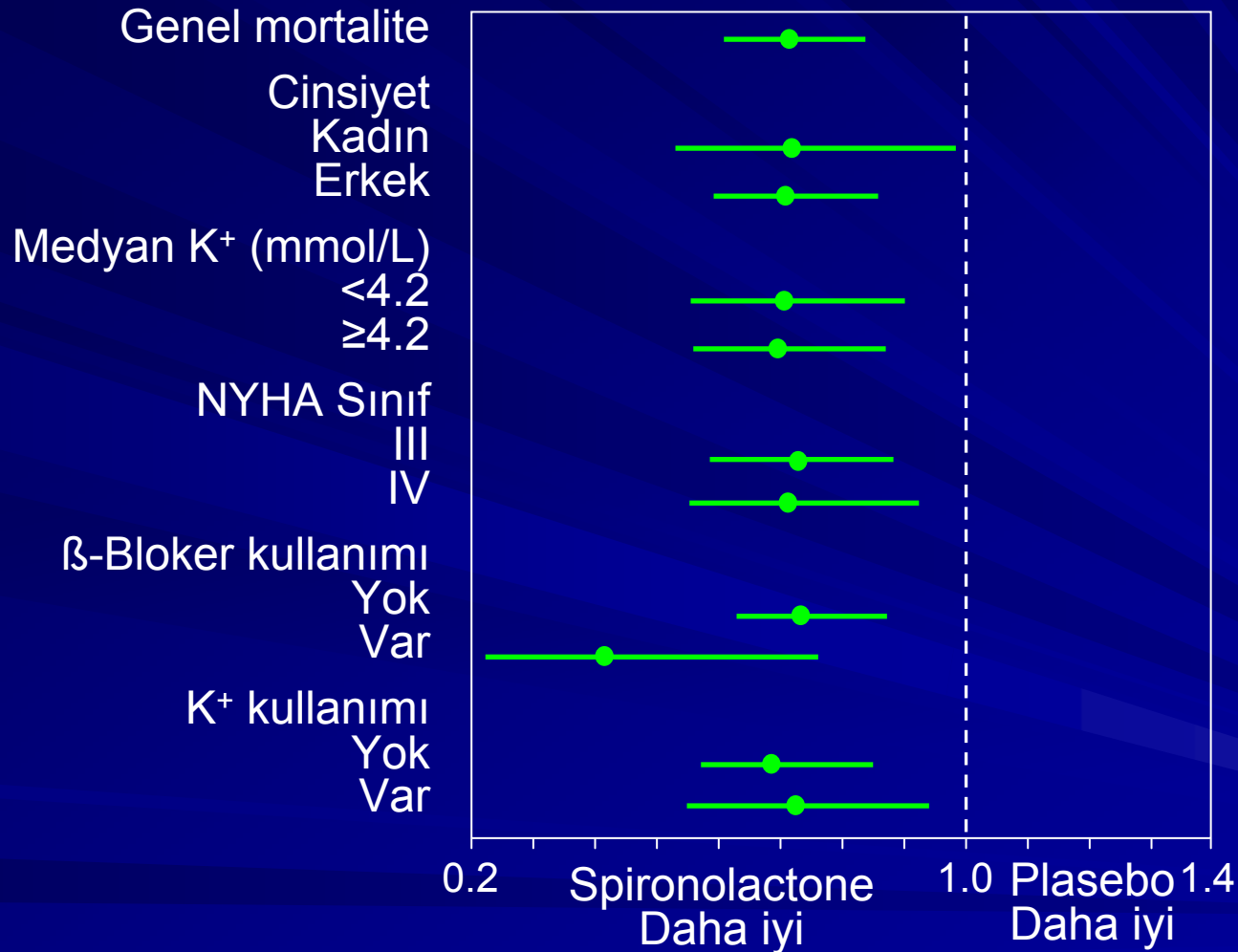
Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. N Engl J Med. 1999;341:709-717.

RALES

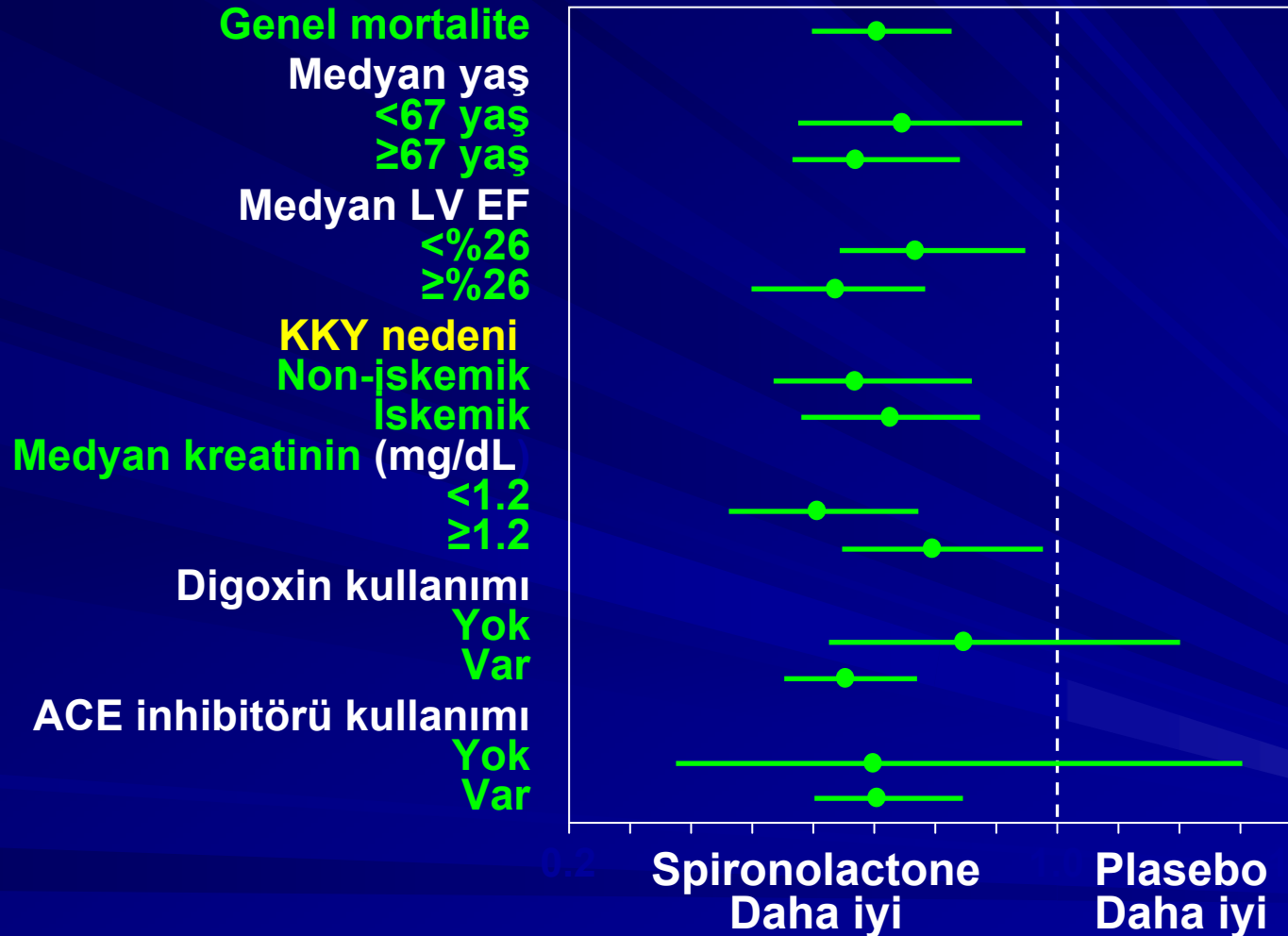
■ Plasebo
■ Spironolactone



RALES: Altgruplarda rölatif risk

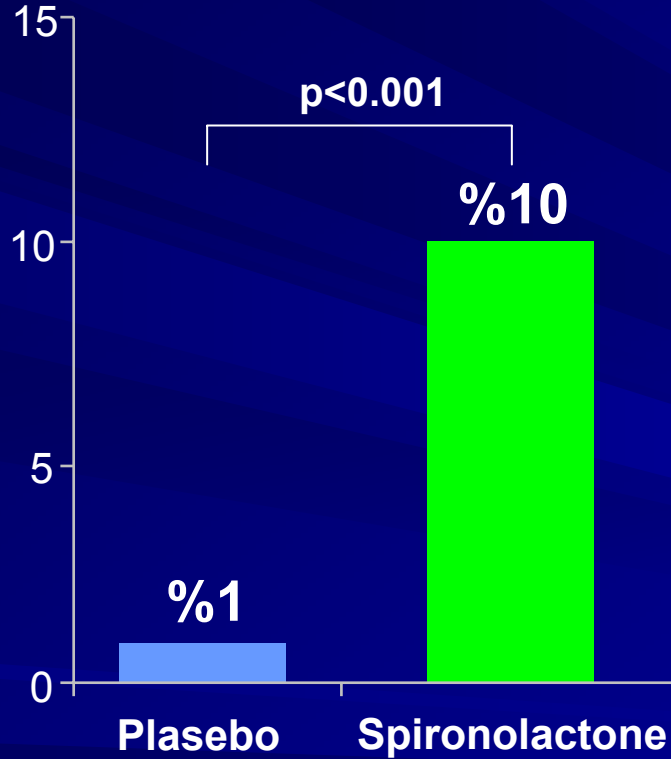


RALES: Altgruplarda rölatif risk

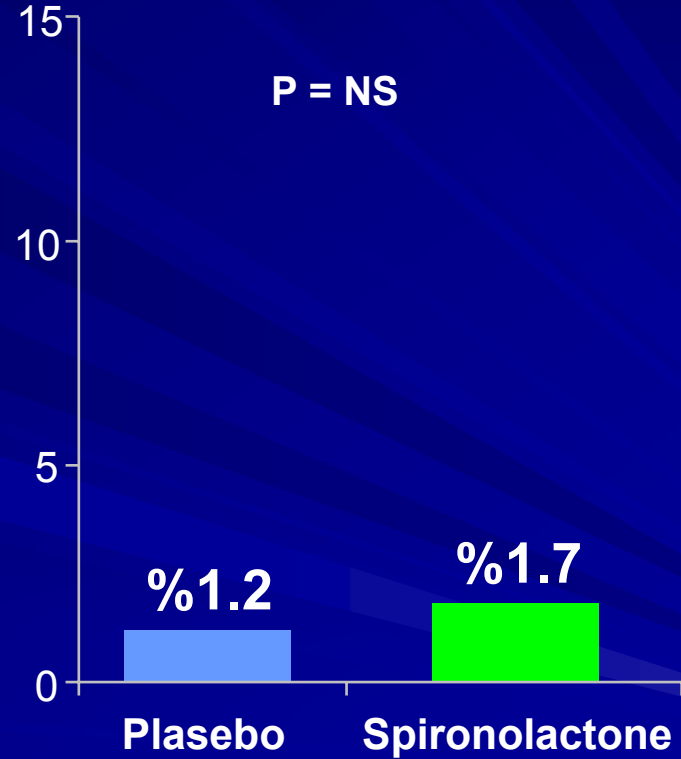


RALES: Yan etkiler

Jinekomasti veya memede ağrı
(Erkekler)



Ciddi hiperkalemi
(≥ 6.0 mmol/L)



RALES: Sonuçlar

Spironolactone bir ACE inhibitörüyle birlikte kullanıldığında NHYA sınıf III ve IV hastalarda anlamlı risk azalması sağlar :

- Genel mortalite %30 ($P<0.001$)
- Kardiyak mortalite %31 ($P<0.001$)
- KKY hastane yatışı %35 ($P<0.001$)

Ephesus: Tasarım

AMI, Raller, LVEF \leq %40, Standart Tedavi

Eplerenone
25-50 mg QD
n = 3,100

Randomize 3-14 gün
Post AMİ

Plasebo
n = 3,100

Primer Son Noktalar:

- Genel mortalite
- KV mortalite + KV hospitalizasyon

Sekonder son noktalar:

- KV mortalite
- KV hospitalizasyon
- Genel mortalite + tüm nedenli hospitalizasyonlar

Diğer Son Noktalar:

- Yeni gelişen atriyal fibrilasyon/ fluttter
- NYHA Fonksiyonel Sınıf
- Yaşam kalitesi

EPHESUS: Major Dışlanma kriterleri

Primer valvuler veya konjenital nedenli kalp yetersizliği

ICD'li hasta

Düzeltilemeyen hipotansiyon (SKB < 90 mm Hg)

Sprinonalakton veya K tutucu diüretik kullanımı gereken hasta

Serum kreatinin > 2.5 mg/dL

Serum potasyum > 5.0 mEq/L

EPHESUS: Başlangıç özellikleri

Özellik	Eplerenon 3319	Plasebo 3313
Yaş	64±11	64 ±12
Erkek	72	70
Beyaz	90	90
Kan basıncı	119/72 ±17/11	119/72 ±17/11
LVEF	33±6	33±6
Ser Kreatinin	1,1±0,3	1,1±0,3
Ser Potasyumu	4,3±0,4	4,3±0,5
Mİ- Rand gün	7,3±3	7,3±3
Diyabet öyküsü	32	32
Mİ öyküsü	27	27
KKY öyküsü	14	15

EPHESUS: Başlangıç tedavisi

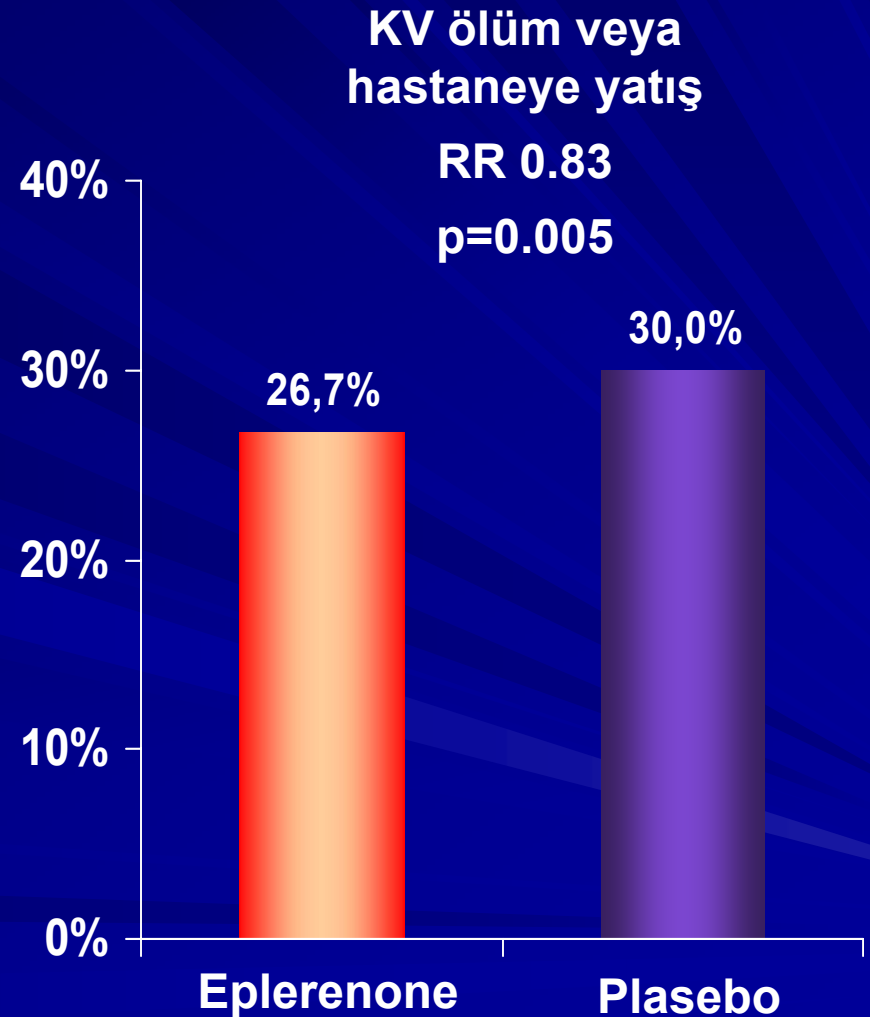
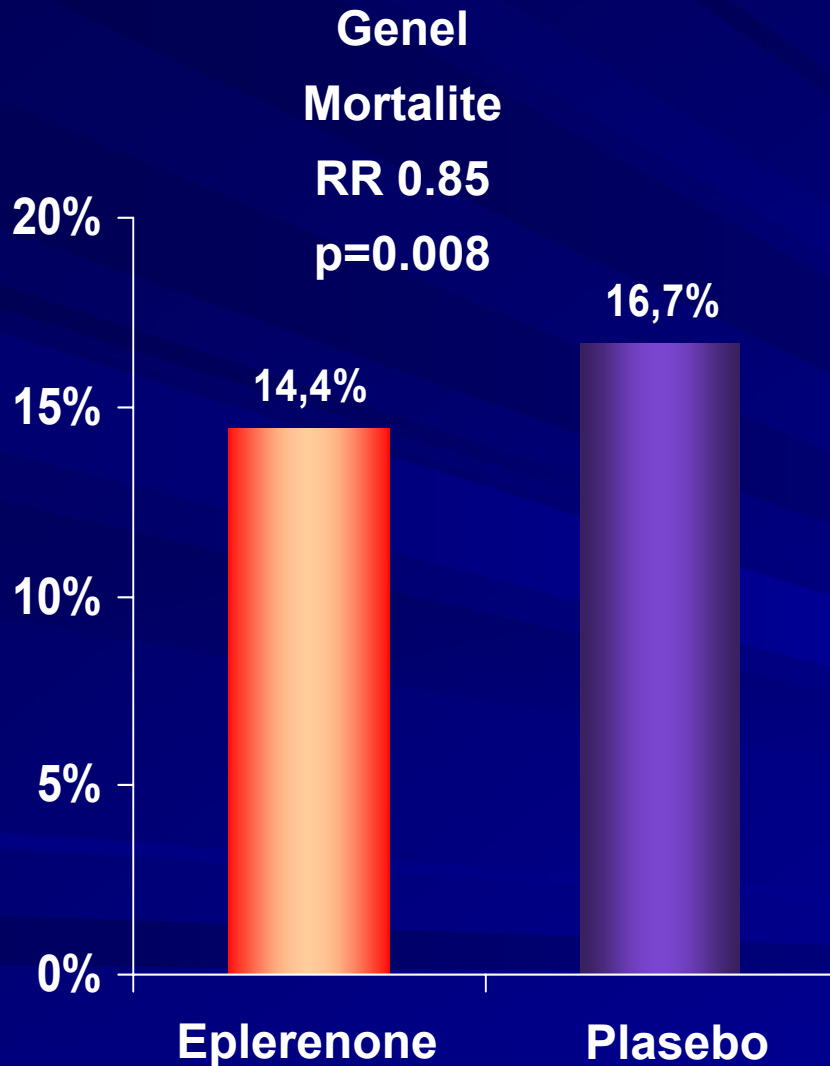
Baseline Therapy*	EPHESUS		HxHTN	
	EPL n=3319	PBO n=3313	EPL n=1983	PBO n=2024
ACEI/ARB (%)	86	87	89	90†
BB (%)	75	75	75	74
Diuretics (%)	60	61	64	64†
Digitalis (%)	15	16	16	16
K ⁺ supplements (%)	9	8	18	17†
Aspirin (%)	88	89	88	89
Statins (%)	47	47	45	43
Revascularization (%)	45	45	42	41

*Data are for medications taken at randomization or up to 14 days after the index AMI.

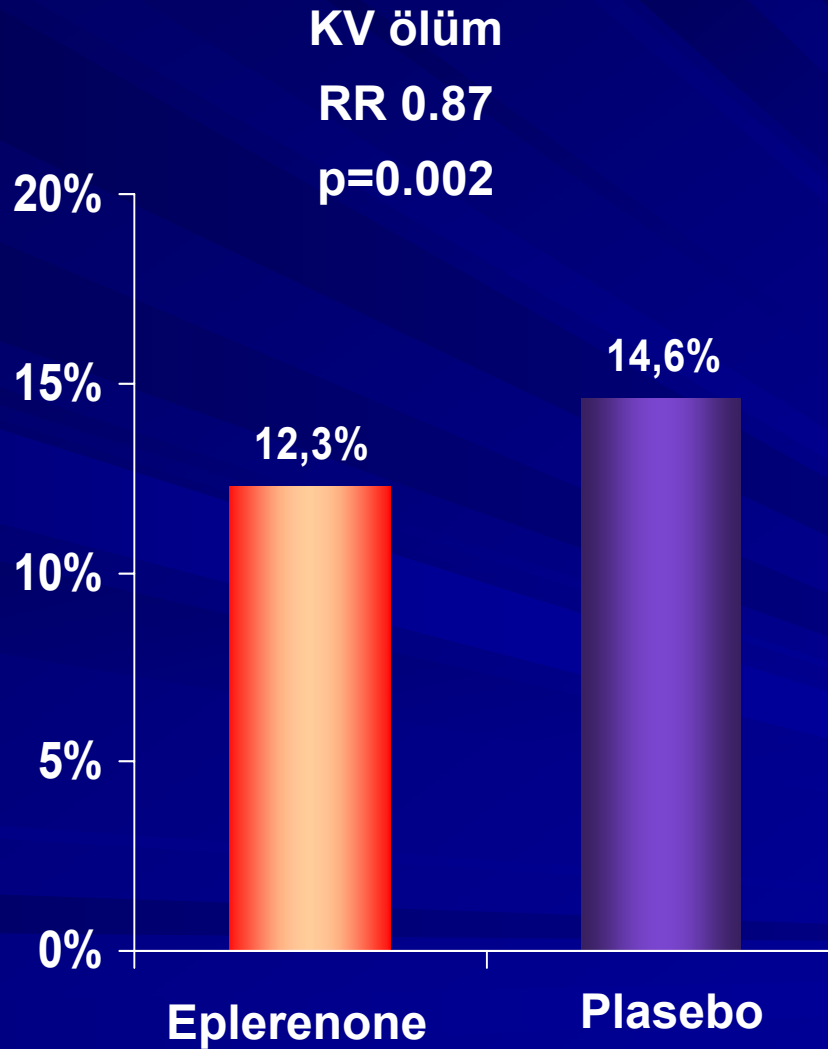
†P<0.001 for differences between EPHESUS patients without HxHTN vs those with HxHTN.

BB = β -Blocker; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker.

EPHESUS: Primer son noktalar

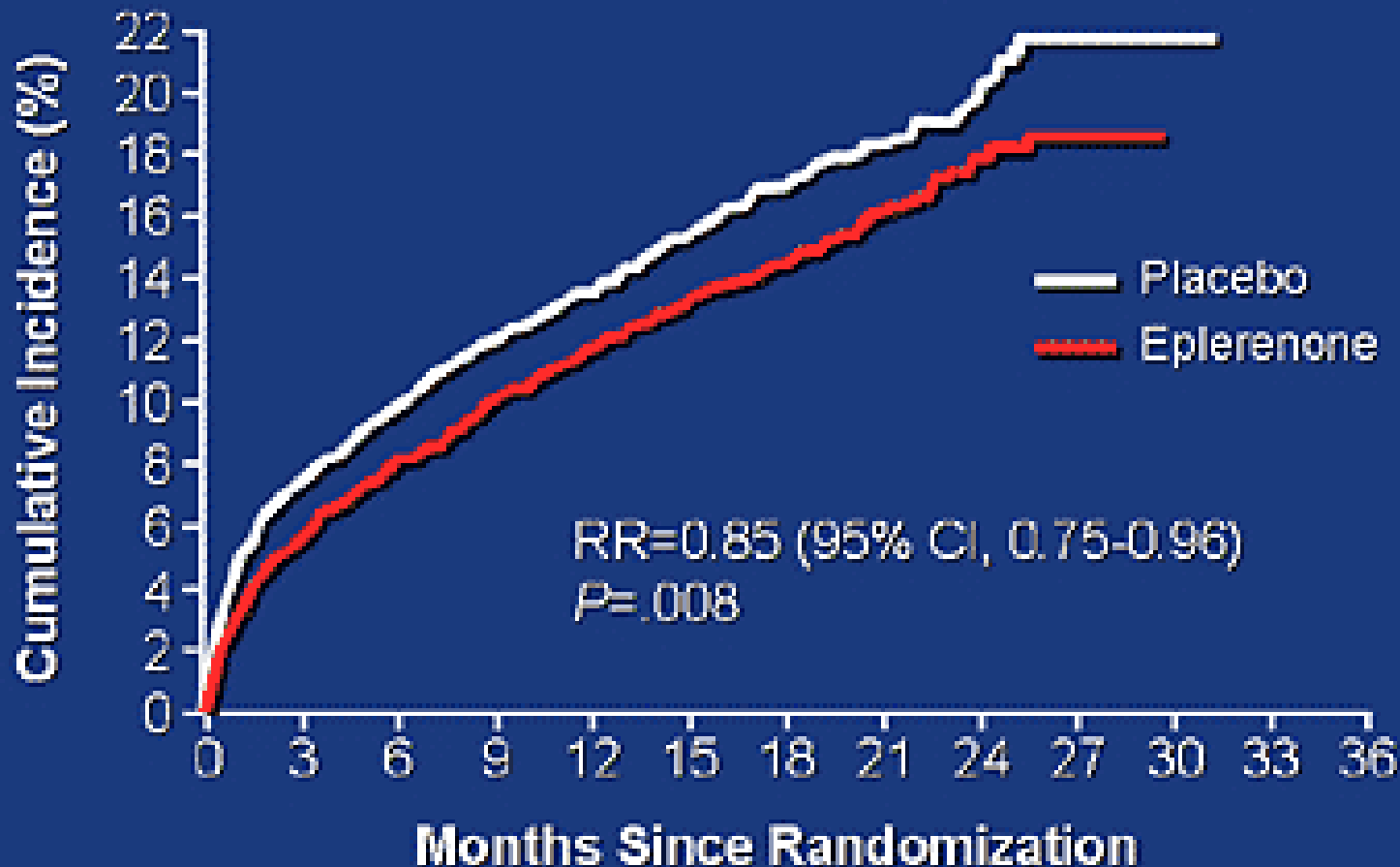


EPHESUS: Sekonder son noktalar

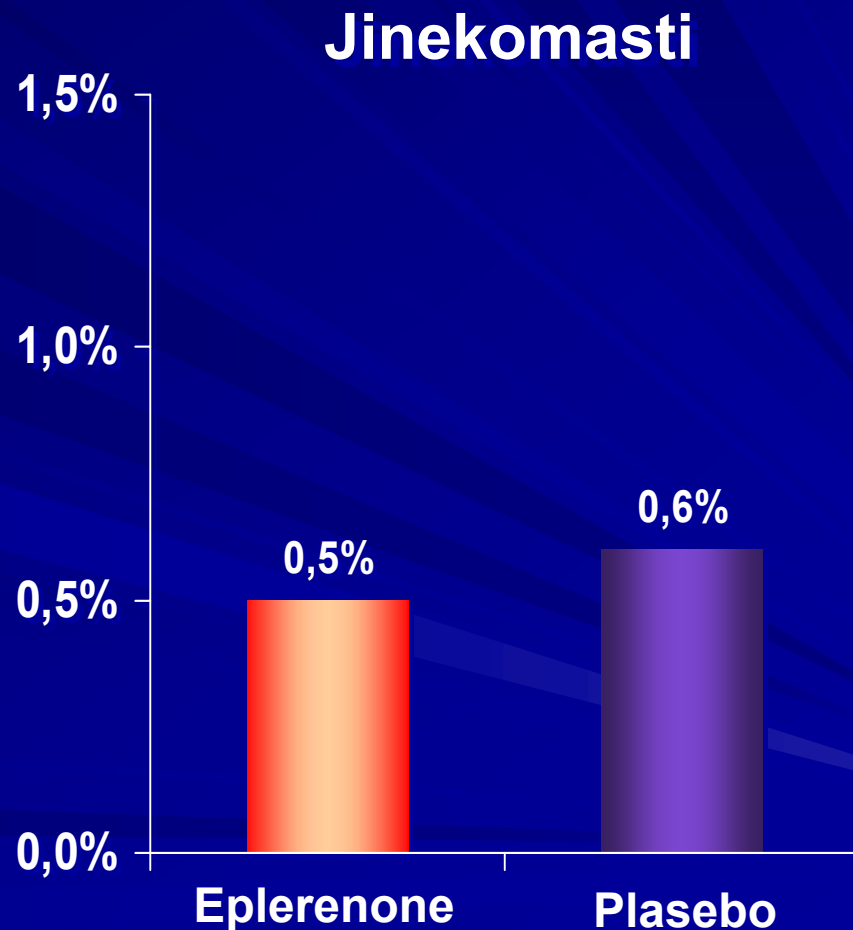
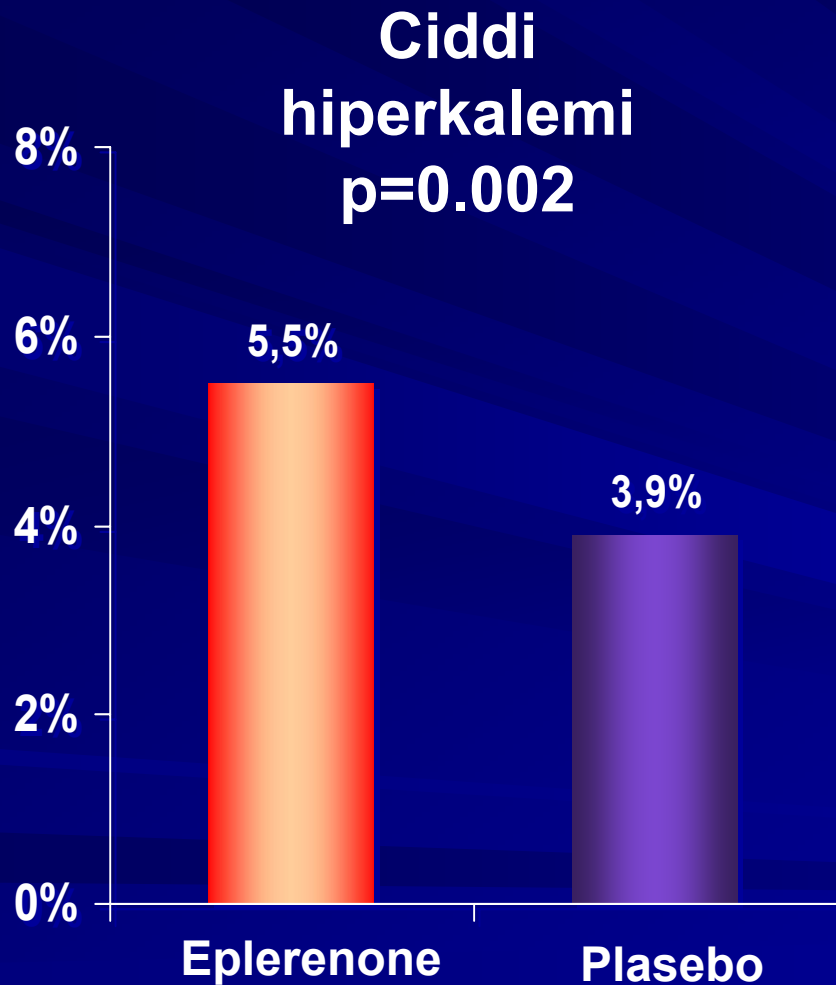


EPHESUS

Total mortalite rölätif riski



EPHESUS : Ciddi yan etkiler



Kalp Yetersizliği Modelinin Yıllara Gore Geliřimi

Kardiyorenal

Hemodinamik

Nöro hormonal

**Renal
hipoperfüzyon**

**Ventrikül duvar
stresinde artış**

**Nöro hormonal
aktivasyon**

**Digitalis
Diüretikler**

**Pozitif inotropik
ajanlar,
vazodilatörler**

**ACE
inhibitörleri, β -
blokerler,
Spironolakton**

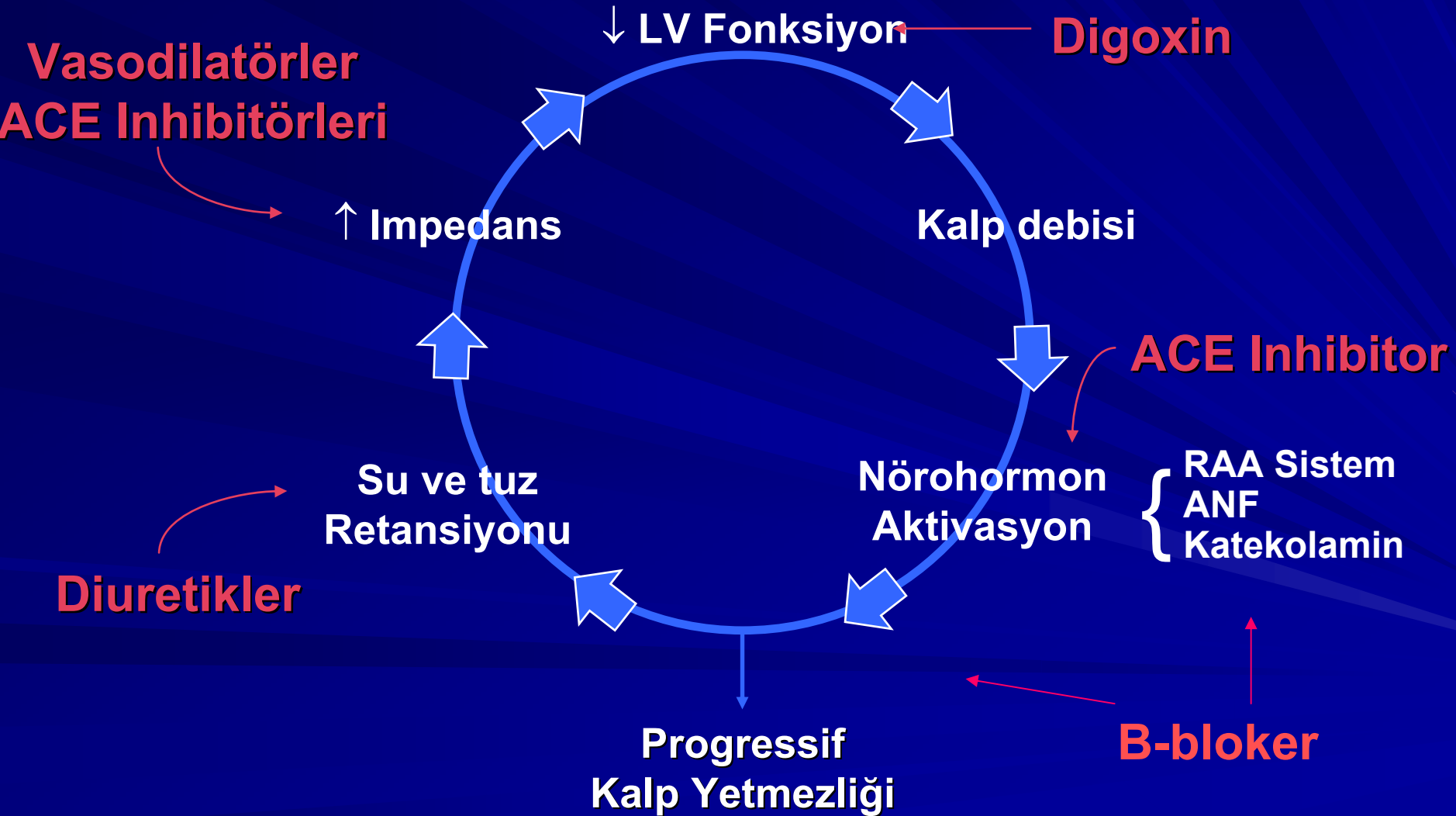
1940

1960

1980

2000

Patogenez ve Terapötik Yaklaşımlar



Kalp yetersizliğinde başlıca tedavi seçenekleri

ACE inhibitörü

Aldosterone reseptör blokeri

Angiotensin reseptör blokeri (ACE-I intoleransı)

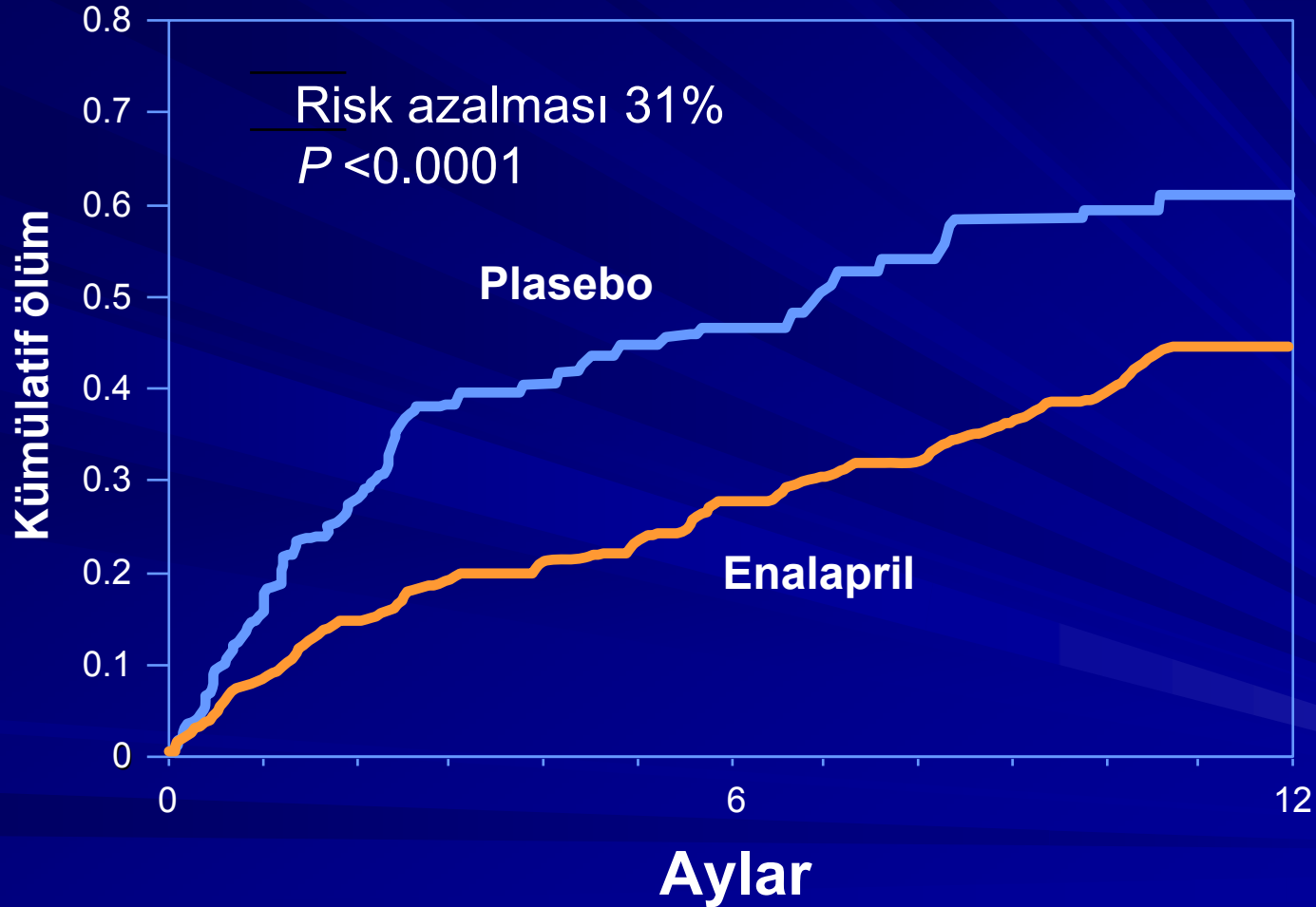
Beta-bloker

Diüretik

Digoxin

ESC Task Force; 2001 ACC/AHA Guidelines.

ACE İnhibitörü ağır kalp yetersizliğinde mortaliteyi azaltır



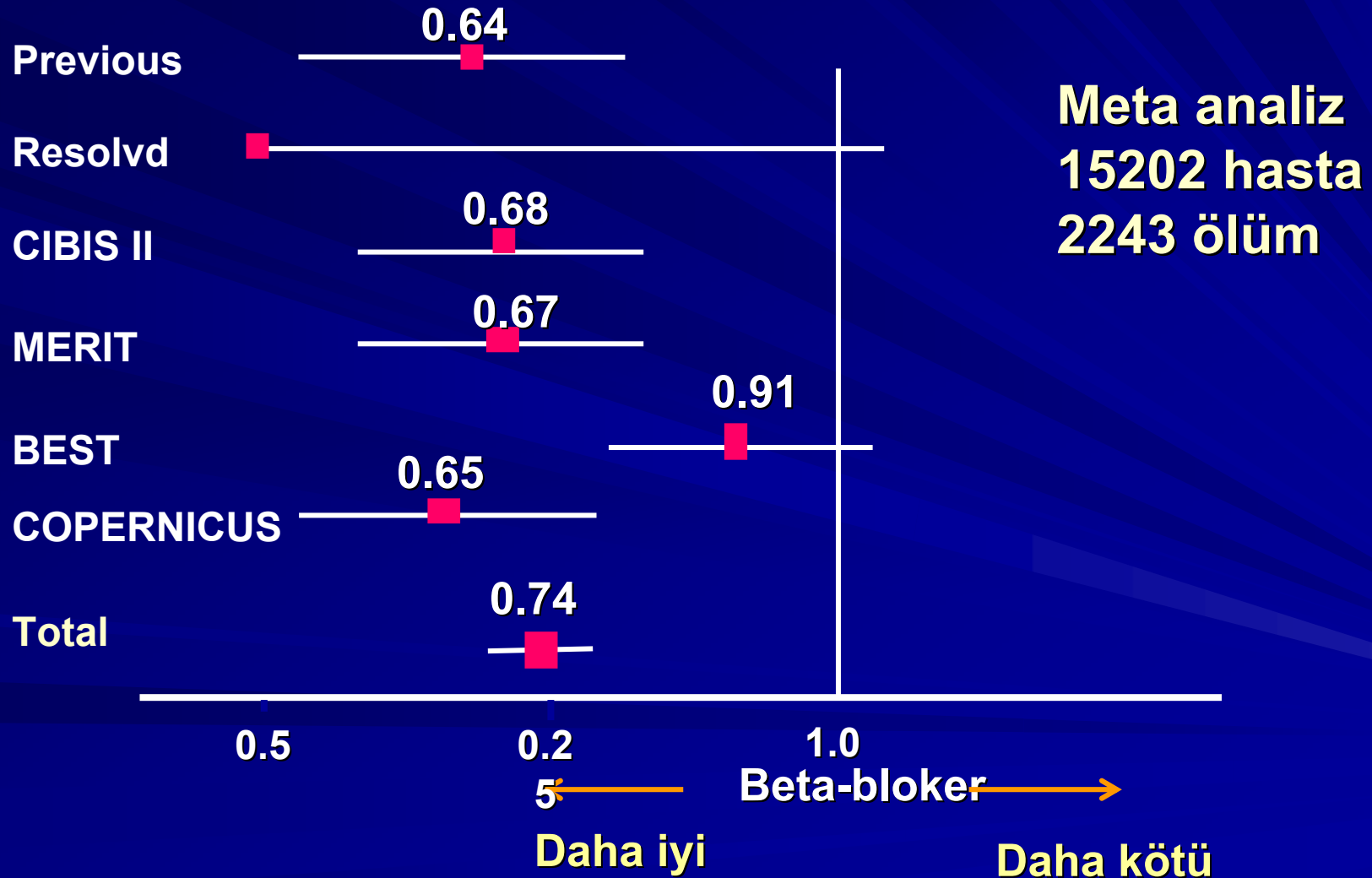
Kalp yetersizliğinde ACE inhibitörlerinin mortaliteye etkisi

Çalışma	Mortalite		RR (%95 CI)
	ACE-I (%)	Kontroller (%)	
Kalp yetersizliği			
CONSENSUS I	39	54	0.56 (0.34–0.91)
SOLVD (Tedavi)	35	40	0.82 (0.70–0.97)
SOLVD (Koruma)	15	16	0.92 (0.79–1.08)
Post-MI			
SAVE (captopril)	20	25	0.81 (0.68–0.97)
AIRE (ramipril)	17	23	0.73 (0.60–0.89)
TRACE (trandolapril)	35	42	0.78 (0.67–0.91)
SMILE (zofenopril)	5	6.5	0.75 (0.40–1.11)

Kalp yetersizliğinde beta blokerler

- Beta blokerler, iskemik ya da noniskemik kaynaklı stabil hafif, orta ve şiddetli kalp yetersizliği bulunan -ve ACE inhibitörü ve diüretik ile standart tedavi görmekte olan tüm hastaların tedavisinde önerilmektedir.
(Kanıt düzeyi A)
- Beta blokerler, Mİ sonrasında sağkalım açısından yarar sağlamak amacıyla LV disfonksiyonu olan hastalara kalp yetersizliği gelişse de, gelişmese de önerilmektedir.
(Kanıt düzeyi B)

Kalp yetersizliğinde beta bloker çalışmalarları: Mortalite üzerindeki etki



Klinik yaklaşımda ARB'lerin yeri



KKY'de Sprinolacton kullanımı

ACE inhibitörü/diüretik alan hastada NYHA sınıfı (III-IV)

**Serum K (<5mmol) ve Kreatinin (<2,5 mg/dL)
25 mg başlanır**

4-6 gün sonra K ve Kreatinin kontrolü

K 5-5.5 arası ise doz %50 azaltılır, >5,5 ise kesilir

1 ay sonra semptomlar sürüyor ve normokalemi varsa 50 mg'a çıkılır. 1 hafta sonra K ve Kr kontrol edilir

Spironolactone: Kullanımda dikkat gerektiren durumlar

Yaşlı (>70) hastalarda 12,5 mg/gün

Diyare gelişiminde dikkat

NSAI kullanımında dikkat

DM'lu hastalarda hiperkalemi daha sık olabilir

Aldosteron blokajının klinik endikasyonları

Kesin

Kronik kalp yetersizliğinde ve post Mİ disfonksiyonda mortaliteyi azaltır

Muhtemel

Hedef organ hasarını azaltır (tek başına veya ACE inh ile)

Hipertansiyonda LVH

Diyabette mikroalbüminüri

Gelecekte

Erken böbrek hastalığında renoproteksiyon

Serebrovasküler hastalıkta hasarın azaltılması

HOPE/EUROPA tipindeki popülasyonlarda kardiyovasküler olayların azaltılması






Struthers AD: Heart 2004; 90: 1229- 1234

Çalışmalarda olay önleyici tedavilerin etkinliği

1000 hasta/saat tedavinin önlediği olaylar

Tedavi	Hastaneye Yatış (önlenebilir)	Ölüm (önlenebilir)	Kanıtın dayandığı çalışma / Ortalama izlem
ACE-I	99	13	SOLVD çalışması tedavi ayağı / 3.5 yıl
Beta-Blokerler	65	38	MERIT-HF çalışması / 1 yıl
Spironolactone	138	57	RALES çalışması / 2 yıl
Digoxin	40	-	DIG çalışması / 3 yıl

Sistolik sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliğinin farmakolojik tedavisi

	Semptomlar için	Sağkalım/Morbidite için <i>zorunlu tedavi</i>	Semptomlar için Eğer ACE inhibitörü ya da Beta bloker tolere edilemezse
NYHA I	Diüretiği azaltın/kesin 	ACE inhibitörüne devam – eğer MI geçirmişse beta bloker ekleyin 	
NYHA II	Sıvı retansiyonuna bağlı olarak +/- diüretik	ilk seçilecek tedavi ACE inhibitörü  Beta bloker ekleyin	Eğer ACE inhibitörü tolere edilemiyorsa ARB ya da eğer beta bloker tolere edilemiyorsa ACE inhibitörü+ARB
NYHA III	+ diüretik + dijital Eğer hala semptomatikse ve tolere edebilirse + nitrat/hidralazin	 ACE inhibitörü ve beta bloker Spironolakton ekleyin	Eğer ACE inhibitörü tolere edilemiyorsa ARB Ya da eğer beta bloker tolere edilemiyorsa ACE inhibitörü+ARB
NYHA IV	+ diüretik + dijital + nitrat/hidralazin + geçici inotropik destek	 Devam ACE inhibitörü beta bloker spironolakton	Eğer ACE inhibitörü tolere edilemiyorsa ARB Ya da eğer beta bloker tolere edilemiyorsa ACE inhibitörü+ARB