İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati Tedavisindeki Gelişmeler

Dr. Esra Sarıbacak
Uzm. Dr. Zahide Şimşek
SSK Ankara Eğitim Hastanesi I. Dahiliye Kliniği

İdiyopatik dilate kardiyomiyopati (IDK), ventriküllerin dilatasyonu ve kalp yetmezliği ile karakterize bir klinik sendromdur. Tek bir hastalık olmaktan ziyade ventrikül miyokardını bozan değişik şartların oluşturduğu bir kalp patolojisidir. Tedavinin öncelikli amacı; semptomları kontrol etmek, kalp yetmezliği, ani ölüm, tromboemboli gibi komplikasyonları önlemek ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktır.

Diüretikler, konjestif semptomların tedavisinde esastır. Fakat diüretikler nörohumoral aktivasyona neden oldukları ve bu durum hastalığın alevlenmesine sebep olduğundan monoterapide kullanılmazlar.

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

Etiyolojisi ne olursa olsun kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde renin anjiotensin aldesteron aktivasyonu vardır. Bu nedenle ACE inhibitörleri her türlü kalp yetmezliğinde kullanılır. ACE inhibitörleri kardiyovasküler mortaliteyi azaltır, hospitalizasyon süresini kısaltır, egzersiz intoleransını ve dispneyi iyileştirir. Ayrıca asemptomatik hastalardaki yavaş progresyonu önler. Randomize çalışmalarda ACE inhibitörü verilen hastaların büyük bölümünde hedeflenen doza ulaşılamadığı rapor edilmiştir. ATLAS[1] çalışması, lisinoprilin maksi-

mum tavsiye edilen dozunun (32,5-35mg) düşük dozlar kadar (2,5-5mg) iyi tolere edildiğini, mortalite ve hospitalizasyonda %12 oranında azalma görüldüğünü göstermektedir. Orta dozların karşılaştırmalı faydası hala kesin olarak bilinmemektedir. Hastalara, tavsiye edilen ACE inhibitörü dozuna ulaşmaya çalışmak gerekir. Bu sonuçlar eşliğinde kalp yetmezliği hastalarında, daha yüksek doz ACE inhibitörü kullanımı daha yararlı görülmekle birlikte, doz arttırımı ile elde edilen kazanç birbirine paralel görünmemektedir. En sık görülen yan etkiler; hipotansiyon, öksürük, renal fonksiyonların kötüleşmesidir. Renal arter stenozuna bağlı olmayan orta derecede renal fonksiyonlarda azalma (kreatinin 295µmol/l üzerinde) ACE inhibisyonu için kesin kontrendikasyon değildir. Postural semptomların olmadığı durumlarda sistolik kan basıncı 80-90mmHg düzeyinde olsa bile tedaviye devam edilmelidir. Yan etkiler ortaya çıkınca, ilk yapılması gereken, diğer ilaçların dozunu azaltmaktır. Konjestif semptomları devam etmeyen hastalarda diüretik dozları azaltılabilir. ACE inhibitörlerinin kesilmesi gereken durumlarda hidralazin ve nitrat kombinasyonu konjestif semptomların tedavisinde faydalı olabilir.

Anjiotensin II (AII) Reseptör Antagonistleri

Anjiotensin II (AII) reseptör antagonistlerinin hemodinamik etkileri, ACE inhibitörlerine benzerdir. AII reseptör antagonistleri bradikinini inhibe etmez ve bu durum faydalı bir etki olan vasodilatasyonun inhibisyonuna neden olur ve tedavide boşluk yaratabilir. ELIT-I[2] çalışmasında losartanın, ağır ve orta dereceli kalp yetmezlikli yaşlı hastalarda, kaptoprille karşılaştırıldığında mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışma kalp yetmezliği tedavisinde, losartanın kaptoprile karşı daha etkili olduğunu göstermiştir. Daha fazla hasta populasyonunda kaptopril ile losartan arasında mortalite karşılaştırması yapılması amaçlanarak ELIT-II çalışması planlanmıştır. Bu çalışma ile losartanın kaptoprile üstünlüğü hipotezi kanıtlanamamıştır.[3] RESOLVD[4] çalışmasında ise ACE inhibitörlerinin, AII reseptör antagonistleri ile birlikte kullanıldığında nörohumoral aktivasyonu daha çok azalttığı ve ventriküler remodelingi monoterapiden daha çok önlediği gösterilmiştir.

Beta Blokerler

Kalp yetmezlikli hastalarda mortalite ACE inhibisyonuna rağmen hala yüksektir. ACE inhibitörleri, nörohumoral kaskadı etkileyerek ilerleyici sol kalp yetmezliği tedavisine katkıda bulunurlar. Kalp yetmezliğinin fizyopatolojisinde sempatik sistem aktivitesi artışının rolü de önemlidir. Son yıllarda ß bloker kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Son çok merkezli US Carvediol çalışmasında[5] CIBIS II (bisoprolol)[6] ve MERIT-HF (metoprolol)[7] çalışmasında ß blokerle tedavi edilmiş NHYA 2-3 hastada ani ölüm ve progresif kalp yetmezliği bağlı ölümlerin azaldığı gözlenmiştir. CIBIS ve MERIT-HF çalışmalarında, noniskemik kalp yetmezliği ile iskemik kalp yetmezliği karşılaştırıldığında bisoprolol ve metoprololun iskemik kalp yetmezliğinde daha etkili olduğu gözlenmiştir. Daha önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, yüksek doz ACE inhibitörü tedavisi alan orta ve hafif semptomlu IDK hastalarında ß bloker kullanımı tavsiye edilebilir. Hastaların yetmezlik semptomları olduğunda ß bloker kullanmamaları gerekir ve başlangıç dozu

düşük olmalıdır. (carvediol 3,125mg günde 2, bisoprolol 1,25mg günde 1, metoprolol SR 12,5mg günde 1). ß bloker dozu 2-4 haftadan önce artırılmamalı, hipotansiyon sık aralıklarla kontrol edilmeli, bradikardi veya hedef dozda kalp yetmezliği semptomları veya yan etkiler ortaya çıkana kadar devam edilmelidir.

Spiranolakton

Aldesteronun yüksek plazma konsantrasyonu; baroreseptör disfonksiyonu, miyokard fibrozisi, sempatik sistem aktivasyonu, potasyum kaybı ve sodyum retansiyonuna yol açarak kalp yetmezliğine neden olur. ACE inhibisyonu, geçici aldesteron konsantrasyonunda düşmeye neden olur. Aldesteronun en büyük kaynağı hepatik klirensin azalmasından ziyade anjiotensine bağlı adrenal sekresyondur. RALES çalışmasında[8] klasik kalp yetmezliği tedavisine 2,5mg spiranolakton eklenmesi EF<55 ve NHYA-IV hastalarda mortalitede %30 azalmaya neden olmuştur. Hastalarda hospitalizasyon süresi kısalmış, fonksiyonel kapasite düzelmiştir. Serum kreatinin <221µmol/l hastalarda ciddi hiperkalemi nadir olarak görülmüştür.

Natriüretik Peptidler

A tipi natriüretik peptid (ANP) atriyumlarda bulunur. B tipi natriüretik peptid (BNP) hem atriyum hemde ventriküllerde bulunur ancak kalp yetmezliğinde de temel olarak ventriküllerden salgılanır. C tipi natriüretik peptid (CNP) endotelden kaynaklanır.

Kalp yetmezliğinde; ventriküllerin gerilmesine, basınç ve hacim yüklenmesine tepki olarak BNP salgılanır.[9] Arter ve ven düz kasında dilatasyon, önyük ve ardyükte azalmaya neden olurlar. Diüretik ve natriüretik etki gösterirler.[10,11] Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen nesiritide'nin yapı ve farmakolojik etkileri doğal BNP'ye benzer (%9). Pulmoner ve sistemik arter basıncı düşerek kalp debisinde artış gözlenir ve bu hastalarda diüretik gereksinimi daha azdır. VMAC çalışmasında[9] dekompanse kalp yetmezlikli olgularda, plasebo ve nitrogliserin ile karşılaştırılmış ve nesiritide'nin nitrogliserine göre pulmoner arter kama basıncını (PCWP) daha çabuk ve etkili olarak düşürdüğü gözlenmiştir. NYHA II-IV hastalara intravenöz olarak verilen ANP'nin idrar miktarında belirgin artış yapmadığı ancak PCWP ve sistemik direnci düşürdüğü ve kalp debisini artırdığı gözlenmiştir. Renin anjiotensin sistemini de baskıladığı saptanmıştır.[12]

Sitokin Antagonistleri

TNF α veya kaşektin, yetmezlikli olan miyokardın T hücreleri ve aktive makrofajlarından salgılanan proinflamatuar bir sitokindir. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda dolaşımda yüksek konsantrasyonda bulunduğunda periferik kan akımında kısıtlanma, kaşeksi kardiyomiyopati ve pulmoner ödeme neden olur. TNF α, IL6 gibi diğer proinflamatuar sitokinlerin artması, kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasına ve progresyonuna neden olur. Deneysel çalışmalarda TNF antagonistleri kalp yetmezliğini sınırlar. Pentoksifilin ve ksantin deriveleri TNF α yapımını baskılar. Etanercept soluble P75, TNF α'yı irreversible olarak inhibe eder.[13] Etanercept'in etkisi RENAISSANCE ve RECOVER çalışmalarıyla ortaya konmuştur.[14]

Antikoagülanlar

IDK'li hastalarda tromboemboli riski düşük olmasına rağmen bir çok hasta siste-

mik emboli riskine maruz kalmaktadır. IDK'li hastalarda antikoagülan kullanımı ile ilgili çalışma yoktur ancak tromboemboli hikayesi yada intrakardiyak trombüsü olan hastalarda warfarin kullanımı tavsiye edilir. Ciddi veya orta derecede sistolik yetmezlikli hastalarda ve büyük-orta derecede ventrikül dilatasyon olan hastalarda tavsiye edilmektedir.

IDK'de Aritmi Tedavisi

IDK'li hastalarda antiaritmik ilaçların, negatif inotropik ve proaritmojenik etkilerinden dolayı kullanımları sınırlıdır. Klas 1 ajanlarla tedavi edilen ilerlemiş kalp yetmezlikli hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Bu ajanlar, acil durumlar dışında IDK tedavisinde aritmilerin önlenmesi amacıyla kullanılmamalıdır. İki büyük çalışma IDK'de amiadrone kullanımını değerlendirmiştir. GESICA[15] çalışmasında amiadrone'un prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. CHF-STAT[16] çalışmasında noniskemik kardiyomiyopatili hastalarda yaşam süresinin uzadığı gösterilmiş ancak bu sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Dofelite, yeni geliştirilen bir Klas 3 antiaritmik ajandır. Bu ilacın yaşam süresi üzerine etkisi yoktur ancak atrial fibrilasyon sıklığında azalmaya neden olur. Bu verilerle Klas 3 ajanlar IDK'de tedavi amaçlı veya SVT ataklarını önlemede güvenle kullanılabilirler. Bu ilaçlar ani kardiak ölüm profilaksisi için tavsiye edilmezler.

IDC tedavisi için implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) kullanılması için yeterli veri yoktur fakat ICD'in SVT ve VF için kullanılması gereklidir. Hala süren çalışmalar semptomatik ventriküler aritmili hastalarda ICD'nin rolünü açıklayacaktır.

İleri Kalp Yetmezlikli Hastalarda Non Farmakolojik Tedavi

Son dönem hastalarda, gelişmiş tedavi yöntemlerine rağmen heterotopik kalp transplantasyonu hala temel tedavi şeklidir. Bununla birlikte greft vaskülopati gelişimi ve uygun organın bulunamaması transplantasyonu kısıtlar. Parsiyel sol ventrikülektomi hipokinetik sol ventrikül büyüklüğünün azalmasına dolayısıyla duvar geriliminin azalmasına sebep olur ve ventrikül hemodinamisini iyileştirir.[17] Tedavideki zorluk; hasta seçimi, postoperatif bakım ve bu tedavinin çok az sayıda özelleşmiş merkezlerde yapılabilmesidir.

Sol Ventrikül Destek Cihazları

Bu araçlar son dönem kalp yetmezlikli hastalarda kalp transplantasyonu için geçiş tedavisi olması açısından FDA tarafından tavsiye edilmiştir. Klinik serilerde uzun dönem destek cihazı kullanılan olgularda genellikle sağ ventrikül desteği de gerekmiştir ve bu şekilde desteklenen hastaların yaklaşık %70'inde transplantasyon mümkün olmuştur. Bu hastaların transplantasyon sonrası yaşam oranları destek gerektirmeyen hastalarla benzerlik göstermektedir.[18]

Kalp Pili Tedavisi

IDK'lı hastalarda koordine olmayan ventriküler relaksasyon ve sol ventriküler aktivasyonun azaldığı görülür. Bazı hastalarda ventriküler uyarının azalması sonucu atrioventriküler senkronizasyonda azalma ortaya çıkar ve bu durum fonksiyonel mitral yetmezliğine neden olur. Çift odacıklı kalp pili, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventriküler koordinasyonunu ve AV senkronizasyonunu sağladığı için önerilmektedir. Standart sağ ventrikü-

ler pil kullanımı hemodinamik destek sonuçları bulunmasına rağmen daha sonraki çalışmalarda önerilmektedir.[19] Kalp pili takılma endikasyonları; medikal tedaviye cevap vermeyen semptomların bulunması, PR aralığının uzaması ve QRS süresinin 150ms den fazla olmasıdır.

İmmün Modülasyon ve İmmün Süpresyon

IDK patofizyolojisinde otoimmünitenin önemli rolü olduğu düşünülmesine rağmen immünsüpresif tedavilerin faydası hakkında kanıtlar yeterli değildir. İmmünsüpresiflerin kronik miyokarditli hastalarda nötralizan antikor üretimini ve immün yanıtı baskıladığı görülmektedir. İmmünglobulin kullanılan hastalarda antiinflamatuvar sitokinlerin düzeyinde ve ejeksiyon fraksiyonunda artış saptanmıştır. Dilate peripartum kardiyomiyopatili hastalarda yüksek doz immünglobulin uygulaması kısa sürede sol ventrikül performansında iyileşmeye neden olur.[20]

IDC'nin fizyopatolojisi ve nedenleri değişkenlik gösterir. Bununla beraber IDC'nin immunolojik temeli ve genetiğini anlamak çok büyük avantaj olacaktır.

Kaynaklar

1. Packer M, Poole-Wilson P, Amstrong P et al. The ATLAS study group 1. compatative effects of low and high doses of the angiotensin coverting enzyme inhibitor, lisinopril, on mortality in chronic heart failure. Circulation 1999;100:2312.

2. Pitt B, Segal R, Martines F, Meurers G et al. Randomised trial of losartan versus kaptopril in patients over 65 with heart failure. Lancet 1997;349:747-52.

3. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symtomatic heart failure: randomised trial: The Losatran Heart Failure Survival Study ELIT-II: Lancet 2000;255:1582-87.

4. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in conjestive heart failure. Randomised evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. Circulation 1999;100:1056-64.

5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on mobiditiy and mortality in patients with chronic hearth failure study group. US carvediol heart failure study group. N Engl J Med 1996;334:1349-55.

6. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomysed trial. Lancet 1999;353:9-13.

7. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL randomised intervention trial in conjestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.

8. Pitt B, Zannd F, Remme WJ et al. The effect of sprinolactonon morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised aldactone evaluation study investigators. N Engl J Med 1999;341:709-17.

9. Hobbs RE et al. An update on nesiritide for treatment of decompansated heart failure. Exp Opin Invest Drugs 2001;10:935-942.

10. Molina JR et al. Hemodynamic, renal and endocrin effects of atrial natriuretic peptide infusion in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1998;12:175-186.

11. Lang CC et al. Influence of candoxatril on plasma brain natriuretic peptide in heart failure. Lancet 1991;338:255.

12. McClean DR et al. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omopatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patiens with chronic heart failure. J Am Coll

Cardiol 2000;36:479-86.

13. Deswal A, Bozkut B, Seta Y et al. Safety and efficacy of soluble P75 tumor necrozis factor receptor. Circulation 1999;99:3224-6.

14. Louis A et al. Clinical trials ubdate: CAPRICORNE, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-II, RECOVER and RENAISSAENCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Eur J Heart Fail 2001;3:381-387.

15. Dovai H, Nul D, Grancelli H et al. Gruppo de Estudio de la Sobrevida en la Insuuficencia en Argentina (GESICA). Randomised trial of low dose amiadarone in severe conjestive heart failure Lancet 1994; 344: 493-8.

16. Massie BM, Fisher SG, Radford M et al. Effect of amiadarone on clinical status and left ventricular function in patient with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators. Circulation 1996;93:2128-34.

17. McCarthy JF, McCarty PM, Starling RC et al. Partial left ventriculestomy and mitral valve repair for end stage congestive heart failure. Eur J Cardiothorac Surg 1998;13:337.

18. Madigan JD, Barbone A, Choudri AF et al. Time course of reverse modeling of the left ventricle during support with a left ventricular assist device. J Thorac Cardivas Surg 2001;121:902-8.

19. Aurricchio A, Stellbrink C, Block M et al. For the Pacing therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The goidant hearth failure research group. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. Circulation 1999;99:2993-3001.

20. McNamara D, Rosenblum W, Janosko K et al. Intravenous immuneglobulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. Circulation 1997;95:2476-8.