

# Kalp Yetersizliği ve Renin-Anjiyotensin Sistemi

Durmuş ŞENDAĞ (\*), Nurten ÖZÇELİK (\*\*)

## SUMMARY

### Heart Failure and Renin-Angiotensin System

Heart failure is an inability of the heart to deliver blood at a rate commensurate with the requirements of the metabolizing tissues despite normal cardiac filling pressures. Clinically heart failure is a syndrome. ACE inhibitors reduce the symptoms and signs of this syndrome. We are to optimize treatment coverage of these patients, we must consider factors that inhibit prescription of ACE inhibitors. ACE inhibitors in patients with heart failure has been shown both in short and the long term to reduce systemic pressure and pulmonary capillary wedge pressure, to reduce systemic vascular resistance and to increase cardiac output.

**Key words:** Heart failure, renin, angiotensin, ACE inhibitors

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetersizliği, renin, anjiyotensin, ACE inhibitörleri

Kalp yetersizliği, dokuların metabolik dengelerini sağlayabilmeleri için gerekli perfüzyonun kalbe bağlı nedenlerle karşılanamamasıyla giden bir sendromdur. Kalp yetersizlikleri önemli bir halk sağlığı problemidir. Sıklık olarak tüm toplumda % 1-10 oranında değişmekte, yaşla beraber hızlı bir artış göstermektedir (5,8). Kalp yetersizliklerinin başlıca nedenleri; koroner arter hastalıkları, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, aşırı alkol kullanımı ve viral miyokard hastalıklarıdır (1). Yalnızca hipertansiflerin % 4 ve daha fazlasında yetersizlik kendisini ortaya koymaktadır (Tablo 1).

Kalp yetersizliklerinde yalnız diyastolik fonksiyon bozukluğu ile giden diyastolik kalp yetersizliğinden sözedilebileceği gibi, her iki ventrikül fonksiyonlarının da bozulmasıyla ortaya çıkan konjestif kalp yetersizlikleri gibi değişik formlar şeklinde klinik tablolar ile karşılaşılabilmektedir. Olayın başlangıcında kardiyak

Tablo 1. Kalp yetersizliklerinde etiyoloji.

Hastalık Grubu	Sıklık
Koroner arter hastalıkları	% 50,3
Sebebi bilinmeyenler	% 13,3
hipertansiyon	% 13,0
Kalp kapak hastalıkları	% 4,2
Viral hastalıklar	% 0,4
Alkol	% 1,8
Postpartum	% 0,4
Amiloidozis	% 0,1

Tablo 2. Kalp yetersizlikleri için Framingham kriterleri.

Major Kriterler	Minör Kriterler
- Paroksizmal nokturnal dispne	- Bilateral ayak bileği ödemi
- Boyun venlerinde dolgunluk	- Gece öksürütüğü
- Akciğerde raller	- Eforda dispne
- Radyografik kardiyomegali	- Hepatomegali
- Akut pulmoner ödem	- Plevral efüzyon
- S-3 gallop	- Dakikada 120 üzeri kalp hızı
- Santral venöz basınç >16 cm su	- % 33 altı FVC
- Hepatojuguler reflü	
- Sirkülasyon zamanı > 25 sn	
- Otopside pulmoner ödem, visseral konjesyon ve kardiyomegali	

output'taki düşme sonucu halsizlik, soğuk cild kendisini gösterirken venöz basınç arttıkça dispne, akciğerlerde raller ve taşikardi ortaya çıkar. İlerlemiş olgularda artık anksiyete ve ödem belirginleşmiştir. Tanıdaki kriterler, Framingham Heart Study ile ayrıntılı olarak gruplandırılmıştır (Tablo 2) (2).

Hastanede yatan hastaların çoğunluğunu kalp yetersizlikleri oluştururken, mortaliteye olan katkıları da önemli derecede yüksektir. Kalp yetersizliklerinde 5 yıllık sağkalım erkeklerde % 25 iken kadınlarda bu oran % 38'dir (8). Elbetteki yaşın artmasıyla birlikte bu oran da düşer. % yıllık mortalite ise % 50 çevresindedir.

**Tablo 3. Kalp yetersizliklerinde prognoza etki eden faktörler.**

---

- Serum sodyum konsantrasyonu
- Serum adrenalin, noradrenalin ve renin düzeyi
- İskeminin varlığı
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Atriyal fibrilasyon
- Pulmoner kapiller basınç
- Karaciğer enzimleri

---

Yetersizliklerin ortaya çıkmasında iskemiden serum sodyum konsantrasyonuna kadar değişen pek çok faktör etkili olmaktadır. Bu faktörlerden biri de, artmış olan katekolaminler ve anjiyotensin-II tarafından bozulmuş olan endotel fonksiyonlarıdır (9). Atriyal fibrilasyonun varlığı veya herhangi bir nedenle gelişmiş olan sol ventrikül hipertrofisi de yine önemli faktörlerdir (Tablo 3). Özellikle, hipertansiyon sonu gelişen sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu konjestif kalp yetersizliğinin tek nedeni olabilmektedir (5).

Kalp yetersizliği gelişiminde birçok nörohümorale mekanizma da birlikte kendisini gösterir. Bu mekanizmalar kendisini ortaya koyduğunda, henüz kalp yetersizliğinin klinik semptomları kendisini ortaya koymamıştır. Kalp yetersizliği durumu kendisini gösterdiği zaman sempatik aktivite de artmış demektir. Yetersizlik gelişirken kardiyak output'u artırmak amacıyla adrenalin, noradrenalin ve dopamin artarak kontraktiletiyi artırmaya çalışır. Hatta, zararlı olabilecek olan vazokonstriksiyon bile gelişerek yetersizliği dengelemeye çalışır. Ortaya çıkan bu vazokonstriksiyonda başlıca rol, artmış anjiyotensin-II (A-II) ve endotelin-I düzeyine bağlıdır. Karaciğer ve bazı dokulardan salınan anjiyotensinojen, renin tarafından parçalanarak anjiyotensin-I oluşur. Bu, daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-II'ye çevrilir. A-II, çeşitli reseptörlere (AT-1, AT-2) etki ederek kan basıncı ve damar fonksiyonları üzerinde etkinliklerini gösterir (3,5,7). Normalde doku perfüzyonunun sağlanmasında damar endoteli "orkestrasyonda" başlıca rolü üstlenir. Görülmüştür ki, kalp yetersizliklerinde renin-anjiyotensin sistemi yanında endotelial disfonksiyon da birlikte olmaktadır. Bunun en güzel delillerinden biri, A-II ile endotelin-I (ET-I) arasındaki ilişkidir. Endotelial zedelenmelerde de artan ET-I, doğrudan bir aldosteron salgılatıcıdır (17). Kalp yetersizlikleri ve hipertansiyon gibi hastalıklarda artan anjiyotensin-II ve tümör nekroz faktörleri de endotelial fonksiyon kaybına neden olur (5). Böylece, plazma renin aktivasyonunda

artma, A-II, aldosteron artımı da gelişerek renin-anjiyotensin sistemi (RAS) potansiyellik kazanır (6,7). Zaten gösterilmiştir ki, plazma renin ve noradrenalin düzeylerindeki artışlar prognoz ile de doğrudan ilişkilidir (8). Kalp yetersizliğinin fizyopatolojisinde temel rolü RAS üstlenir. Kardiyak outputtaki düşme sonucu gelişen renal kan akımındaki azalma, renin salınımını artırdıkça A-II düzeyi de artmaya başlar. A-II, tuz tutucu etkisi ile artan volüm ve direkt vazokonstriktör etki kalbin yükünü daha da artırır (8,9). Ortaya çıkan karmaşık bir nörohümorale mekanizma, kalp yetersizliklerinde tablonun daha da kararmasına ve mortalitenin ortaya çıkmasına neden olur.

Kalp yetersizliklerinde olayın ilerlemesini engellemeye çalışan ve başlangıçta engelleyemediği yetersizlik durumunu kontrol altında tutmaya çalışan mekanizmalar da sözkonusudur. Bu engelleyici mekanizmaların en önemlileri atrial natriüretik hormon salgılanımı, endotelden salınan nitrik oksit ve bazı prostoglandinler ile organizmanın sempatik aktivasyonu kırmaya yönelik geliştirdiği mekanizmalardır. Ancak şurası unutulmamalıdır ki, bu engelleyici mekanizmalar yeterli olsalardı veya kalbin bu mekanizmalara katkısı yeterince olsaydı, zaten kalp yetersizliği kendisini gösteremeyecekti.

RAS içerisinde önemli bir fonksiyona sahip olan A-II, pressör ve potent vazonstruktör bir ajandır. Anjiyotensin, tip-1 reseptörlere etki ederek arterioller vazokonstriksiyon, su ve tuz birikimi, aldosteron ve adrenalin salınımında uyarıcı bir rol oynar. A-II aynı zamanda, hipofizden arginin vazopressin salınımını da uyaran bir etkiye sahiptir. A-II'nin etkilerini kısmen atrial natriüretik hormon antagonize etmeye çalışırsa da, artık kalp yetersizliklerinin ortaya çıkmasını engelleyemez. Çünkü, olayda RAS ve sempatik sinir sisteminin birlikte rol aldıkları kompleks bir nörohümorale mekanizma ortaya çıkmıştır. Bu kompleks olay, periferik vasküler direnci artırırken kalbin ardyükünü de artıracaktır (7). Gelişen tüm bu kompleks olaylara, önceleri atriyumdan izole edildiği için "atriyal natriüretik peptit" (NP) denilen madde, böbreklerden sodyum atılımını azaltmak yoluyla karşı koymaktadır. Aslında böbrek, beyin gibi diğer dokulardan da salgılanan ve 3 değişik formu olan bu proteinin, RAS üzerindeki rolü bu sistemi inhibe etmektir. Bu faktörün salınımındaki en önemli uyarıcılar, atriyumların gerilmeleridir. Renin salınımını ve sodyum tutulumunu inhibe ederek ve A-II tarafından gerçekleştirilen düz kasların gevşemesini sağlayarak

RAS aktivitesini kırmaya çalışan bu faktör cGMP üzerinden etkili olmaktadır (9,10).

Anjiotensin-II, damarsal yeniden yapılanmalara da neden olabilmekte ve gelişen artmış damar tonusu da kalp yetersizliğinin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (5). A-II, fibroblast büyüme faktörü ve PDGF-AA, TGF-beta-1 gibi faktörleri ve otokrin büyüme faktörlerini de artırmaktadır. Bunlar, damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve damarsal yeniden yapılanmayı beraberinde getirir. Gelişen olay, yalnızca mekanik bir hadise olarak görülmemeli, vasküler düz kas, damar iç yüzeyi, hücresel proliferasyon ve immünolojik gelişmelerin birlikte oluşturdukları kompleks bir olay olarak değerlendirilmelidir (10). Bu kompleksitenin en güzel delillerinde biri de, kalp yetersizliklerinde NYHA sınıf III ve daha ileri şekillerinde adrenomedüllin düzeylerinin de artmış olmasıdır. Bu da, adrenalini gibi vazokonstriktör bir ajan olup, kalp yetersizliği indükatörlerinden biridir (5,8). Periferik vasküler tonustaki artışa, azalmış doku perfüzyonuna yetersiz pompa fonksiyonu ile birlikteki bir endotelial fonksiyon bozukluğunun da eklenmiş olması nedeniyle, olay aslında bir sendromdur.

Kalp yetersizliğinin erken dönemlerinde kararlı bir hemodinamik ortam oluşturulursa gelişen norohümorale ve artmış RAS aktivitesi normale döndürülebilir. Bunu gerçekleştirilebilmek için kalbin belirli bir rezervinin bulunması, RAS aktivitesinin geri dönüştürülemez bir noktaya gelmemiş olması gerekir. Zaten, ANP ile RAS arasındaki ilişkinin bozulmaması, kalp yetersizliğinin en önemli fizyopatolojik özelliğidir. Yetersizlikli olgularda NP yıkımını inhibe eden ANP-inhibitörleri (**candoxatril**) kullanılan deneysel başarılar pratik kullanıma geçirilmeye çalışılmaktadır(11).

### Kalp yetersizliklerinde tanı araçları

Kalp yetersizliklerinin tanısında, hastanın içerisinde bulunduğu durum önemli ipuçları verecektir. Eğer, hastanın daha önceden kalp yönünden kendisini sıkıntıya sokabilecek bir hastalığının varlığı biliniyorsa, tanı çok daha kolay olacaktır. Elbette, yetersizliği olan bir hastanın tanısını sağlayacak klinik bulguları vardır. Ama, tüm bunlara rağmen ve özellikle de henüz tam olarak kendisini ortaya koymamış klinik tablolarda tanı araçlarına başvurulacaktır.

**1. Göğüs radyografisi:** Kalp gölgesinde büyümenin varlığı ve daha doğru olarak kardiyotorasik oranın kalp yönünde bulunması radyogramda önemli bulgulardan biridir. Bu olaya, pulmoner konjesyon ve venöz dilatasyonların eklenmiş olması ise, çok daha önemli bir bulgudur. Yetersizliğin daha da kronikleştiği durumlarda plevral sıvı da eklenecektir (5,6). Ölçülen atriyal basınçtaki bir artış, tek başına yetersizliğin tanısını verebilir. Yetersizliğin akut veya ilerlemiş olduğu durumlarda, akciğerlerde ilerlemiş konjesyon veya akut akciğer ödemi tablosunun gelişmiş olması, göğüs grafilerinin en önemli bulgularındandır. Tüm bunlara rağmen, hafif gelişmiş fissürel sıvı toplanmalarından solid kitle görünümüne kadar giden yalancı görünümünün de varolabileceği akılda tutulmalıdır.

**2. Elektrokardiyogram:** Kalp yetersizliği olan hastaların elektrokardiyogramlarında (EKG) değişik patolojik özellikler sıklıkla bulunur. Ancak, kalp yetersizliği olan hastalarda % 8 oranında EKG’de patolojik bulguya rastlanmaz (7). Olguların çoğunda sol dal bloğundan atriyal fibrilasyon bulgularına kadar gi-den patolojiler vardır. EKG bulgusu vermeyen olgularda yapılacak bir egzersiz testi ST-segmentinde yükselme gösterecek olursa, bu da ventrikül fonksiyonlarının ileri derecede bozukluğunu kanıtlar.

**3. Ekokardiyogram:** Ekokardiyografi, kalp yetersizliği tanısında “altın standart”tır. Bu tür bir tarama, kalbin duvar kalınlıkları, duvar ve septum kasılmaları, ventrikül boşlukları ve kapakların hareketleri konusunda en iyi bilgileri yansıtır. Ventriküler sistolik veya diyastolik fonksiyon kayıplarını, diskinezik alanları ve kapak kaçaklarını da doğru olarak tesbit etmemizi sağlaması, diğer avantajlarıdır. Ancak, taramayı zorlaştıran ve toraks yapısında anomalileri bulunan olgularda yeterli bilgi (% 10) veremeyebilir (7).

**4. Dopler ultrasonografi:** Kapaklardaki geri kaçaklar, triküspit ve mitral kapaklardaki akım hızlarının ölçülmesi kalp yetersizliği tanısında çok önemlidir. Bu, nedenler ve özellikle septal defektlerin değerlendirilmesinde “altın standart”tır.

**5. Radyonükleid araştırmalar:** Kalbin, gerek kasılma fonksiyonları ve gerek boşluklarının ölçümü için invazif olmayan değerli bir yöntemdir. Bu tetkikin, ventriküllerin sistolik fonksiyonları için de çok değerli bilgiler sağlar.

**6. Özel tanı testleri:** Kalp yetersizliği kaynağının tam ortaya konulamadığı durumlarda kardiyak kateterizasyon ve ambulatuar EKG gibi testler nadiren gerekir. Ancak, son tanıyı koymak veya çok özel hastalıklara

bağlı yetersizlikleri ortaya çıkarmak için miyokard biyopsisi veya daha invaziv yöntemler uygulanması ise daha nadirdir.

### Kalp yetersizliğinde tedavi seçenekleri

Kalp yetersizliği olan hastalarda tedavinin ilk basamağı, altta yatan nedeni ortadan kaldırmak veya yetersizliği ortaya çıkaran veya ağırlaştırıcı etkileri uzaklaştırmaktır (Tablo 4). Örneğin, varolan bir hipertansiyon ile etkin mücadele edilmeli, kalp kapak bozukluğu düzeltilmeli, infeksiyon gibi kalp yükünü artıran durumlar veya pulmoner hipertansiyon ve emboli gibi olaylar mümkün olan en kısa sürede kontrol altına alınmalıdır. İnfeksiyonların önlenmesi amacıyla, bu hastalara influenza ve pnömokok aşılı uygulanmalıdır. Kalp yetersizliklerinde gerekli tedavinin yerine getirilmesi, RAS aktivitesinin kırılmasına yönelmelidir. Bu aktiviteyi kırarak veya inhibe edecek birçok ilaç ileri sürülmektedir.

Kalp yetersizliğinde amaç, yalnız hastanın semptomlarını azaltmak veya onu rahatlatmak değil, mümkün olduğu kadar da yaşam süresi uzatmaktır. Hastalarda, vücut ağırlığının azaltılması ve tuzun kısıtlanması başta gelen tedavi yaklaşımıdır. Kalbin performansını etkileyecek ilaçlar, alkol ve sigara kesilmelidir. Kişinin aşırı egzersizini gerektiren merdiven çıkma gibi alışkanlık-

**Tablo 4. Kalp yetersizliklerinde yaklaşım.**

-Yetersizlik nedenine yönelik yaklaşımlar
-Yetersizliği ortaya çıkaran veya ağırlaştırıcı nedenlerin ortadan kaldırılması
-Kalbin iş yükünün azaltılması
-Yaşam şeklinin düzeltilmesi
-Yeterli fiziksel aktivitenin yerine getirilmesi
-İlaç tedavisi
-Operatif ve destekleyici yaklaşımlar

ları ve yaşam şeklinin düzenlenmesiyle birlikte, farmakolojik tedavi seçenekleri uygulanmaya başlanır.

**1. Diüretikler:** Günlük alınan sodyumun kısıtlanması, önceleri hafif derecedeki kalp yetersizliklerinde yeterli olabilirse de, olay ilerledikçe artık fazla alınan sodyumun uzaklaştırılması sorunu kendini göstermeye başlar. Burada en iyi yaklaşım, sodyum kısıtlaması ile birlikte uygulanacak olan diüretik tedavisidir. Ancak, diüretik tedavinin yeterli sonuca ulaşabilmesi için yeterli kardiyak output olmalıdır (25). Örneğin, en yüksek

diüretik etkinin elde edilebilmesi için gerekli sodyum atılımının yerine getirilmesinde diüretik etki sınırı, sodyum emiliminin % 5 engellenmesidir. Bu etkinin elde edilebilmesinde renal proteinürinin varlığı, ayrıca çok önemli bir belirleyici kriterdir. Diüreti belirleyen diğer elemanlar hipovolemi, sodyum miktarı ve diüretik dozudur. Nefronun son kısımları potasyum emilimi veya kaybı için kilit noktalardır. Dolayısıyla, buraya etki edecek diüretiklerin potasyum kaybında da önemli rolleri olacaktır. Bu nedenle, kalp yetersizliklerinde vücuttaki sodyum ve suyun atılımında kullanılacak diüretiklerin potasyum kaybını engellemeleri veya atılımı en az düzeye indirmeleri gerekir. Bu amaçla, spironolakton, amilorid ve triamteren tipi diüretikler daha çok tercih edilir. Spironolakton, 25-400 mg günlük dozlara kadar kullanılabilen iyi bir potasyum koruyucu diüretiktir. Ancak, etkinliği ortamda varolan aldosteron miktarına bağlıdır. Bu grup ajanların diüretik etkilerinin loop diüretiklerden az olması nedeniyle, eğer birlikte kullanılacak olurlarsa hem diüretik etki artmakta ve hem de potasyum kaybı engellenebilmektedir.

Vücuttan sodyum ve suyun atılımı için diüretikler tedavide mutlak gereklidirler. Başlıca; loop diüretikler, tiazid türevleri ve potasyum koruyucular olarak 3 grupturlar. Diüretikler, sol ventrikül basıncını düşürmekte, egzersiz toleransını artırmakta ve semptomatik iyileşme sağlamaktadırlar (24,25). Ancak, yaşam süresini uzatmamakta ve hatta uzun süre kullanıldıklarında ani ölümlere neden olabilmektedirler (14). Aslında uzun süreli kullanımlarında diüretik duyarlılık gittikçe azalmaktadır. Loop diüretikler (**furosemide**), en sık kullanılan ajandır. Loop ve tiazid (**klorothiazid**) türevi diüretiklerin yetersizliklerdeki etkileri aslında birbirine denktir. Diüretik dozu genelde günlük 40-80 mg'dır. Diüretiklere dirençli olgularda, ya doz artırılmalı veya böbrek tubüllerinin farklı bölgelerine etkili ilaçlar kombine edilmelidir. Bir diğer önemli yaklaşım, diüretiklerin düşük doz bir ACE inhibitörü ile kombine edilmesidir; böylece, daha düşük dozlarda da yeterli etki sağlanabilir (8). Diüretiklerin renal kan akımını azaltıcı etkileri sempatik aktiviteyi artıracığından, bunların ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılmaları sonucu renin salınımı azalacak ve RAS aktivitesi kırılacaktır (22). Eğer potasyum koruyucu bir diüretik kullanılacaksa, ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılırken hiperpotasemik bir etkinin doğa-bileceği unutulmamalıdır. Günlük 50 mg dozu aşmayan bir spironolakton türevi, ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir (21).

Diüretik kullanımında birçok noktaya dikkat edilmesi gerekmektedir birlikte, en çok dikkat gerektiren durum bu ajanların NSAİİ ajanlar ile birlikte kullanımından kaçınılmasıdır. Çünkü, birlikte kullanılmaları, bunların diüretik etkilerini azaltmak yanında böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinin olması nedeniyle diüreti daha da azaltır (5).

Kalp yetersizliği olan yaşlı hastalarda hipovolemik semptomlar, hipopotesemi ve hipotansiyon oluşturmaları nedeniyle loop diüretikler dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca, düşük sodyumlu diyet ve günde iki kez uygulanan bu grup diüretiklerin varlığı, etkinin azalmasında önemli bir etkidir. Sıvı birikiminin fazla olduğu dirençli ödemlerde, loop diüretiklerin aldosteron antagonistleri veya potasyum koruyucu diüretikler ile uygun kombinasyonlar şeklinde uygulanmaları, yukarıda sözü edilen sorunların üstesinden gelinmesini sağlar. Eğer, ACE inhibitörü bir ajan düşük dozlarda eklenirse kalp atım hacmi artar ve çok daha iyi bir diüretik etki elde edilir (25).

**2. ACE inhibitörleri:** Kalp yetersizliğinin her türünde mutlaka ACE inhibitörleri kullanılmalıdır. Çünkü bu, kalp yetersizliklerinde RAS aktivitesinin kırılmasında A-II tarafından meydana getirilen vazokonstriksiyonun engellenmesi için en önemli yaklaşımdır. Bu ajanlar, sol ventrikül hipertrofisini geriletmekte, artmış olan renin, A-II ve aldosteron düzeyleri düşürmektedir (12). ACE inhibitörleri, kan basıncını düşürerek sol ventrikül yüklenmesini engellemek gibi bir hemodinamik yarar dışında, kardiyovasküler hastalıktan korunma veya azaltma yönünden de büyük yarar sağlar. Hastalarda yaşam kalitesinin daha iyiye gitmesini sağlar, hastanede kalma sürelerini kısaltır ve yaşam süresine olumlu katkılarda bulunur (13,21).

Kalp yetersizliklerinde ACE inhibitörleri, başlıca 2 mekanizma ile etkilerini gösterirler. Bu mekanizmalar, A-II oluşumunun engellenmesi ve bradikinin yıkımının inhibe edilmesidir. ACE, inhibe edilmekle bradikinin inaktif formlarına yıkılamamakta ve bunun sonucu olarak bu ajana bağlı nitrik oksit (NO) ve prostaglandin (PGI<sub>2</sub>) yapımı artarak direkt vazodilatasyon olmaktadır (12). Taşikardi olmaksızın vazodilatasyon oluşturmaları, özellikle diyabetik böbreklerde glomerüler akımı etkilemeden basıncı düşürerek koruyucu bir etki sağlamaları da ayrıca önemli yararlarıdır. Genelde bu ajanların günlük tek dozda alınmaları yeterli olmaktadır. Kalp yeter-

sizliği semptomları, yaşam şeklinin düzenlenmesi ve egzersiz kapasitesi üzerine beklenen olumlu etkiler için önerilen dozlar; kaptopril için 25 mg, amipril için 5 mg ve trandolapril için günlük 2 mg'dır (7). Enalaprilin ise genelde 2 doz şeklinde uygulanımı daha uygun görülmektedir. Bu ajanların kullanımında hastanın kan basıncı sistolik 90 mmHg altına inmedikçe ilacın kesilmesi gerekmemektedir (21).

ACE inhibitörleri yerine A-II reseptör blokerleri de, yine benzer etki amacıyla kullanılmaktadır. Elbet A-II reseptörlerinin blokağına bağlı bu uygulamada bradikininine bağlı istenen etkilere sahip olunamamaktadır. Ancak, AT-1 blokerleri ACE inhibitörlerine göre daha az yan etkiye sahip olmaları ve doğrudan reseptörlerin blokağı sonucu ortaya çıkan potent bir RAS aktivite kırıcı özellik göstermeleri nedeniyle daha avantajlı görülmektedirler (6,22). Bu ajanların kullanımı da, kalp yetersizliğinde izosorbit dinitrat ve hidralazin kadar yararlı olmaktadır.

**3. Kardiyak glikozidler:** Sarkolemmal zar da sodyum/potasyum değişimi için ATP'ye bağlı "Na/K ATPase" kanallarını bloke ederek aktin ve miyozin etkileşimini sağlayan kalp glikozidleri, yapılarında içerdikleri bir şeker halkası yüzünden bu adı alırlar. "Digitoksin, digoksin, medigoksin ve ouabain" olarak başlıca 4 glikozid vardır. Digoksin veya digitoksin gibi kalp glikozidlerinin kalp yetersizliğinde, özellikle taşikardi, atriyal fibrilasyon veya sol ventrikül disfonksiyonu varlığında kullanılmaları hemen hemen kaçınılmazdır. Her iki form da barsaklarda % 70 emilir ve plazma proteinlerine önemli oranda bağlanır. Ancak, digitoksinin bağlanma oranı çok daha yüksek olduğu için yarılanma ömrü çok uzundur (5 gün). Elektrofizyolojik olarak digital, refrakter periyodu uzatır ve böylece otomasiteyi azaltır. Ancak, toksik doza ulaşırsa otomasiteyi ileri derecede azaltmaları sonucu spontan depolarizasyon kendini göstermeye başlar ve böylece de aritmilerin doğmasına neden olur.

Digitalizasyon hızlı veya sürekli tedavi şeklinde uygulanır. Özellikle, hızlı atriyal fibrilasyona yüksek ventrikül cevabı ile giden kalp yetersizliklerinde hızlı digitalizasyona gerek vardır. Akut sol ventriküler yetersizliklerde de glukoz solüsyonu içinde 30 dakikada 50 mg gidecek şekilde akut digitalizasyon uygulamak gerekebilir. Digital kullanımında yan etki sıklığı yaklaşık % 12 olup, bunların sadece % 2 kadarında hastane tedavi-

sine ihtiyaç duyulur. Bu ajanların kullanımları sırasında renal fonksiyonlar gözönünde tutulmalı, özellikle renal fonksiyonu bozuk hastalarda ve yaşlılarda daha çok karaciğerden metabolize edilen digitoksin kullanılmalıdır (21).

Yapılan uzun süreli ve geniş hasta grubu içeren bir çalışmada, digoksinin plaseboya göre konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda yaşamı daha fazla uzatmadığı, ancak hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir (16). Digoksinin kalp yetersizliğinin erken dönemlerinde ve hastaneye erken yatışlarda yaşamı uzattığı, hastaları daha rahat bir egzersiz kapasitesine ittiği de bir gerçektir (18). Digoksin 0.125-0.50 mg dozlarında kullanıldığında ölümü artırmayan emniyetli bir ilaçtır. Ancak, kardiyak aritmilere neden olması en önemli dezavantajıdır. Eğer kan digoksin düzeyi izlenecek olursa, bu yan etki ile karşılaşılmadan güvenli olarak kullanılabilir (18).

**4. Beta blokerler:** Kalbin nörohümorale mekanizmalarını kıran beta blokerlerin, kalp yetersizliğinde kullanımının kontrendike olduğu doğrultusundaki genel kanı, henüz yapılmakta olan ön çalışmalarla kırılmamıştır. Bu grup ilaçların egzersiz ve stres durumlarında kalbin performansını iyi etkilemedikleri doğrudur. Beta bloker kullanımının kalp yetersizliği olan hastalarda yaşamı uzatmadığı bilinmektedir (7). Tüm beta blokerler kalp debisini azaltarak yetersizliği artırabilmekte, bronkospazm gibi önemli bir yan etkiyi de beraberlerinde taşımaktadır. Uzun süreli kullanımda kalvedilol ile ilgili tecrübeler, yaşamı önemli derecede artırabileceği yönündedir. Özellikle hipertrofik kardiyomiyopati olgularının dışında kullanımları onay almamıştır (21). Ancak, selektif olmayan bir beta bloker olan kalvedilolun sınıf II ve III yetersizliklerde kullanılabileceği FDA tarafından onaylanmıştır (15).

**6. Dopaminerjik reseptör antagonistleri:** Kalp yetersizliklerinin NYHA III ve IV gibi ileri gruplarında, ejeksiyon fraksiyonunun % 35'in altına düştüğü durumlarda ve kardiyotorasik oranın % 50 arttığı durumlarda ibopamine gibi dopaminerjik reseptör blokerleri kullanılabileceği, fakat bunun mortaliteyi artırdığı bildirilmektedir. Hatta, bu ajanların kullanıldığı bir çalışma mortalitedeki artış yüzünden sonra erdirilmiştir (19). Bu grup ajanlar, periferik vazodilatasyon yaparak kalbin yükünü azaltmak amacıyla uzun süre kullanılmıştır. Özellikle, ileri dönem kalp yetersizliklerinde

diüretikler ile birlikte kullanıldıklarında yaşam kalitesini ve egzersiz toleransını artırır(20). ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda kullanımı daha çok kabul görmektedir. Henüz digital grubu ilaçlara üstünlüğü gösterilememiş olan ibopamine kullanımının, geleceği konusunda yorum yapmak henüz çok erken görülmektedir (21).

**7. Vazodilatör ajanlar:** Özellikle, ACE inhibitörlerinin kullanılmadığı veya tolere edilemediği hastalarda vazodilatör ajanlar veya izosorbid dinitrat kullanılmalıdır. Bu ajanların en büyük yararları, artmış periferik direnci düşürmektir. Vazodilatörler, kalbin hem önyükünü hem ardyükünü azaltarak etkili olurlar. En potent vazodilatör ajan sodyum nitroprussit'tir. Bu nedenle, 10 µg/kg/dk dozunda ve dikkatle izlenerek kullanılmalıdır (25). Hidralazin veya izosorbit kullanımı veya bunların kombine edilmeleri hastaların rahat yaşamalarını sağlamakta, egzersiz toleranslarını artırmaktadır (21). Nitratlar ile birlikte ACE inhibitörleri kombine olarak kullanılan hastalarda bu iki ilacın alımında aralarında 8-12 saatlik bir sürenin geçmesine dikkat edilmelidir.

**8. Kalsiyum antagonistleri:** Angina veya hipertansiyon ile birlikte kalp yetersizliklerinde kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) kullanımları büyük yararlar sağlayabilir. Bu ajanların vazodilatasyon yaparak kalbin yükünü azalttıkları, koroner kanlanmayı artırdıkları bir gerçektir (7,9). Özellikle de iskemik kalp hastalıkları ile birlikte olan hipertansiyonda yararları büyüktür. Kardiyak outputta herhangi bir değişiklik yapmamalarına rağmen ventriküler dolumu azaltarak diyastolik kalp yetersizliklerinde önemli yararlar sağlarlar (24). Bu ajanların kullanımının ACE inhibitörlerine üstünlükleri ve yaşamın uzatılmasına olan katkıları ise henüz araştırılmaktadır (21).

**9. Pozitif inotropik ajanlar:** Kalbin kasılma gücünde artma oluşturan inotropik ajanların en güzel örneği dobutamindir. Yine bu gruptan olan bir diğer ajan, norepinefrin prekürsörü olan dopamindir. 5-10 µg/kg/dk dozunda uygulandığında hem renal kan akımını artırıp hem de sol ventrikül dolum basıncını düşürerek kalp debisini artırır. Dozu arttıkça taşikardi ve aritmi gibi önemli yan etkilere neden olur. Aritmojenik etkileri bulunmasına rağmen, kalp yetersizliği tedavisinde özellikle sodyum nitroprussid ile birlikte uygulanırsa kalp atımını ileri derecede artırır. Böbrek kan akımını artırmak

için ise daha düşük dozlarda kullanımı uygundur. Dopamin, beta 1 uyarı ile pozitif inotropi, alfa etki ile ise periferik vazokonstriksiyon yapar. Alfa adrenerjik bir etki gösteren bu ilacın uzun süre kullanımında beta reseptör duyarsızlığı gelişmesi sonucu akut hemodinamik cevap birkaç günde kaybolur. Dobutamin, beta-1 uyarı ile pozitif inotropi, beta-2 uyarı ile periferik vazokonstriksiyon ve hafif alfa uyarı ile yine vazokonstriksiyon yapar. Dobutamin, dopamine göre kalp hızını biraz daha fazla artırırken, kan basıncını da artırıcı etki gösterir. Kalpte hemodinamik bir iyileşme sağlanmalarına rağmen ileri kalp yetersizliklerinde intermittan kullanımları mortaliteyi artırmaktadır (21).

**10. Antiaritmikler:** Supraventriküler taşikardilerde ve atriyal fibrilasyonda antiaritmik ajanların kullanımı endike olabilir. Bu amaçla en çok kullanılan ajan amiodaron'dur. Amiodaron, kalp yetersizliğinde mortaliteye etkili olmamakta, fakat kalbi zorlayan aritmilerin uzun süreli ve düşük doz (100-200 mg/günde) kullanımında yararlı olmaktadır (21).

**11. Cerrahi yaklaşımlar:** Kronik sol ventrikül yetersizliklerinde "stunned" ve "hibernating" miyokard fonksiyone duruma getirmek için revaskülarizasyon cerrahisi yararlı olmaktadır. Kronik ileri iletim bozuklukları ve hasta sinüs sendromu ile birlikte kalp yetersizliği olan hastalarda uygulanması gerekli olan bir diğer cerrahi girişim de "pacemaker" kullanılmasıdır. Fibrilasyondan korkulan olgularda defibrilatör takılması, son dönemdeki yetersizliklerde ise endikasyonun dikkatle gözden geçirilmesinden sonra kardiyomiyopektisi veya kardiyak transplantasyon uygulanması yapılabilecek son cerrahi tedavi yaklaşımlarıdır (21).

## KAYNAKLAR

1. Cowie MR: The epidemiology of heart failure-an epidemic in progress. In: Coats A. Controversies in the Management of Heart Failure. Churchill Livingstone Inc New York, 1997, p.11-23.
2. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel Wb: The

- natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. N Engl J Med 285:1441-46, 1971.
5. McMurray J, Dargie H: Chronic heart failure. Martin Dunitz L. Second Pub. Spain 1-74, 1995.
  6. Baan J: AT-1 receptor antagonists for the treatment of chronic heart failure. Cardiovasc Research 41:14-15, 1999.
  7. McMurray J, Petrie M: Pharmacological treatment of heart failure. In: Coats A, Cleland JGF. Guildford UK 41-67, 1997.
  8. Timmins AD: Cardiology. Mosby-Wolfe Medical Communication, Second Edition. London, 52-65, 1995.
  9. Curzen NC, Timmis A: Endothelial dysfunction in chronic heart failure. In: Coats A. Controversies in the Management of Heart Failure. Churchill livingstone Inc New York p.25-40, 1997.
  10. Goetz K, Wang D, Geer PG, et al: Atrial stretch increases sodium excretion independently of atrial peptides. Am J Physiol 250:123-36, 1987.
  11. Daggubati S, Parks JR, Overton RM, Cintron G, Schochen DD, Vesely DL: Adrenomedullin, endothelin, neuropeptide Y, atrial, brain, and C-natriuretic prohormone peptides compared as early heart failure indicators. Cardiovascular Research 36:246-55, 1997.
  12. Stoch P, Leifeldt L, Paul M, Gasten D: Local renin-angiotensin system in cardiovascular tissues! Localization and functional role. Cardiology 86:2-8, 1995.
  13. Levy E: From cost of illness to cost-effectiveness in heart failure. Eur Heart J 18(Suppl p):2-4, 1998.
  14. Follath F: Do diuretics differ in terms of clinical outcome in congestive heart failure? Eur Heart J 19(Suppl p):5-8, 1998.
  15. Fowler MB: Beta-blockers in heart failure. Eur Heart J 19(Suppl p):17-25, 1998.
  16. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 336:525-33, 1997.
  17. Rossi GP, Sacchetto A, Cesari M, Pessina AC: Interactions between endothelin-1 and renin-angiotensin-aldosterone system. Cardiovasc Research 43:300-307, 1999.
  18. Soler JS, Miralda GP: Should we still prescribe digoxin in mild-to-moderate heart failure? Eur Heart J 19(suppl p):26-31, 1998.
  19. Hampton JR: Prime II: another disappointment in heart failure therapy. Eur Heart J 18:1519-20, 1997.
  20. Andrews R, Charlesworth A, Evans A, Cowley A: A double-blind, cross-over comparison of the effects of a loop diuretic and a dopamine receptor agonist as first line therapy in patients with mild congestive heart failure. Eur Heart J 18:852-857, 1997.
  21. The Task Force of Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. Eur Heart J 18:736-53, 1997.
  22. Holmer SR, Hense HW, Danser AHC, Mayer B, Riegger GAJ, Schunkert H: Beta adrenergic blockers lower renin in patients treated with ACE inhibitors and diuretics. Heart 80:45-48, 1998.
  23. Struthers AD: Angiotensin II receptor antagonists for heart failure. heart 80:5-6, 1998.
  24. Struthers rationalizing the heart failure trials: from theory to practice. Eur Heart J 18(Suppl E):5-8, 1997.
  25. Ledingham LGG, Raine AEG: The treatment of heart failure. In: Weatherall DL, Ledingham JGG, Warrell DA. Oxford textbook of Medicine. Third Edition, Vol 2 Oxford University Press Inc, New York 2238-59, 1996.