

II. KRONİK KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR

II.a. Diüretikler

Sıvı yüklemesi varlığında diüretikler KKY tedavisinin temel taşıdır. Sodyum ve su tutulumunu inhibe eden ajanlar kardiyak preloadı ve ventrikül dolum basıncını azaltmakta bu da pulmoner ve periferik konjesyon semptomlarının hafiflemesiyle sonuçlanmaktadır. Loop diüretikleri özellikle henle kulbu üzerine etkimekte ve böbrek fonksiyonlarının bozuk olmasına ve tiazid diüretiklerle yapılan tedavi yanıtının yetersiz olmasına rağmen diğer diüretiklerden çok daha güçlü bir etki göstermektedir. Tiazid diüretikler distal kıvrımlı tübüllere etki etmekte ve tedavi potansiyelleri nedeniyle daha ılımlı konjesyonu olan hastalarda kullanılmaktadır. Aşırı volüm fazlalığı problemi olan hastalarda sodyum atılımının kısıtlanması ve loop diüretik tedavisi yerine, loop ve tiazid diüretiklerin birlikte kullanıldığı (örn: loop diüretik kullanımından 1 saat önce tiazid kullanımı gibi) tedaviler daha etkili olabilir. Potasyum tutucu diüretikler çok da etkili sodyum atırıcı ajanlar değildir fakat loop veya tiazid diüretiklerin yol açtığı potasyum kaybından konyabilirler.

Diüretik tedavide, elektrolit dengesinin ve hidrasyon durumunun takip edilmesi çok önemlidir. Hiponatremi, hipopotasemi ve hipomagnezemi meydana gelebilir ve bu iki durum digital intoksikasyonu ve ventrikül ritim bozukluklarını potansiyelize edebilir. Aşırı diürez dehidrotasyona ve prerenal azotemiye neden olabilir ve önlemi alınmalıdır. Hastalar hergün sabah kendilerini tartmalı ve kilo larını konjestif semptomların en az görüldüğü aralıkta korumalıdır. Potasyum tutucu diüretiklerle ACE inhibitörlerinin kombine kullanıldığı tedaviler hiperpotasemiye neden olabilir ve bu nedenle bazı uzmanlar bu kombinasyonu önermemektedir.

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar diüretik tedavinin etkisini azaltabilirler.

II.b. ACE inhibitörleri

KKY olan hastalarda adenerjik sistem ve renin-AT sistemi arteriyel dolum azlığını, dokuların hipoperfüzyonunu ve santral konjesyonu kompanse edebilmek için aktif durumdadır. Bu durum KKY olan hastalar üzerinde istenmeyen etkilere sahiptir, sıvı ve sodyum retansiyonunu arttırmakta, venöz ve arteriyel vazokonstrüksiyona sebep olmaktadır. Vazodilatörler sol ventrikül atımına karşı periferik direnci azaltmakta ve aynı zamanda toplam venöz kapasiteyi arttırmaktadır. Bu iki olay kalp yetmezliğini ve atım için gerekli durumların gelişimini destekler. Bu kadar vazodilatörün arasından, ciddi kronik KKY olan hastalarda ACE inhibitörü kullanımı mortaliteyi net bir şekilde azaltmaktadır. Ek olarak, kalp yetmezliğine bağlı mortaliteyi azaltmak için ACE inhibitörlerinin MI, ani ölüm ve ölümcül olabilecek inme sayısını azaltmada faydalı etkilerinin olduğuna inanılmaktadır. Bazı uzmanların görüşlerine göre ılımlı KKY tedavisinde ACE inhibitörleri diüretiklerle kombine olarak kullanılabilen ilk grup ilaçlardır. Birçok ACE inhibitörü böbrekler tarafından atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Semptomları azaltacak optimum ACE inhibitörü dozu açık olmamasına rağmen bu ajana düşük dozlarda başlayıp semptomları düzelten doza kadar yükseltmek gerekmektedir. Semptomatik hipertansiyon, ilerleyici azotemi veya tolere edilemeyen öksürük, ACE inhibitörü kullanımını sonlandırmayı gerektirebilir. Güvenilirlikleri ve faydaları hakkında yeterli veri olmamasına rağmen AT II reseptör antagonistleri ACE inhibitörlerine güçlü alternatif ilaçlardır. Hidralazin ve izosorbitdinitrat kombinasyonunun sınıf II ve sınıf III kalp yetmezliği olan hastalarda hayat süresini uzattığı bir klinik çalışmada gösterilmiştir, ve bu kombinasyonun ACE inhibitörleri yerine kullanılabileceği göz

önünde bulundurulmalıdır. Yine de yapılan başka bir çalışmada da mortalite üzerine olumlu bir faydası gösterilememiştir.

II.c. Digoksin

Digitaller, kronik KKY tedavisinde 200 yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır ve kalp üzerine esas etkileri kontraktiletiyi arttırmak, tedavi dozlarında AV iletimini azaltmak, parasempatometik etkiler ve toksik düzeylere çok çabuk çıkabilmeleridir. KKY ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda hızlı ventrikül cevabını kontrol edebilmekte ilk tercih ilaç olmalarına rağmen normal sinüs ritmindeki hastalarda faydaları sınırlıdır; mortaliteyi azaltmazken hospitalizasyon riskini azaltmaktadır. Böbrekler tarafından atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda digoksin tedavisine düşük dozlarda başlanmalıdır. Doz böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Hipotasemi, hipomagnezemi ve hiperkalsemi gibi elektrolit anormallikleri ve asit-baz dengesizliği digoksin toksisitesini potansiyelize edebilir. Genellikle 0,5ng/ml ve 2,0 ng/ml arasındaki serum digoksin seviyesi terapötik aralık olarak düşünülmektedir. Bu doz aralığının üzerindeki dozların faydalı olabileceği hala kesinlik kazanmamıştır. Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü 1-2 gündür. Normal böbrek fonksiyonları olan bir hastada 0,25 mg'lık sürekli bir dozun doz yüklemesi yapılmadan uygulanması durumunda karalı plazma düzeyine ulaşmak 7-10 gün sürecektir. Serum digoksin düzeyinin takibi digoksin dozunun yeterliliği hakkında yardımcı olur. Kan örnekleri verilen son dozdan 6 saat sonra alınmalıdır. Kalp yetmezliği ve böbrek fonksiyonları kötüye giderse, spirinolakton, verapamil, kinidin, amiodoron gibi ilaçların digoksinle etkileşerek kan digoksin düzeyini değiştirmesi durumunda toksik dozun olduğu düşünülürse ek testler yapılmalı ve tedaviye antibiyotikler eklenmelidir. Sık rastlanan kalp dışı yan etkiler; sindirim sistemi düzeyinde anoreksia, mide bulantısı, kusma ve ishal gibi, sant-

ral sinir sistemi düzeyinde konfüzyon, hallüsinasyon ve görsel rahatsızlıklar gibi yan etkilerdir. Kardiyak toksisitenin belirtileri arasında sinüs durmaları, AV jonksiyonel taşikardisi, farklı derecelerde AV bloklar, bigeminal ritimli erken ventrikül kasılmaları sayılabilir.

II.d. β -blokörler

Sürekli işaret edildiği gibi uyarılmış sempatik sinir sistemine sahip KKY hastalarında ve bu uyarının devam etmesi durumunda kalp yetmezliğinin ilerlemesi hızlanabilir. Semptomatik dilate kardiyomyopati olan hastalarda β -adrenerjik blokajın faydalı olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. β -blokör tedavisinin uygulanması KKY hastalarında MI sonrası mortaliteyi de azaltmaktadır. β -blokörler norepinefrinin kalp kası üzerine toksik etkilerini de hafifletebilirler. Bahsedilen β -blokör tedavisinin faydaları, sempatik sinir sistemi uyarımının azaltılması, artmış kasılma performansından sorumlu olan β 1-kardiyak reseptörlerin onarımı, sempatik aktivitenin artmasını baskılayan baroreseptör aktivitesinin iyileştirilmesi ve kalp hızının azaltılması gibi kalp üzerine olumlu etkileri kapsamaktadır. Asıl mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. β -blokör tedavisinin semptomları azalttığı, hospitalizasyon sayısını azalttığı ve hayatta kalma sayısını arttırdığı görülmektedir. β -blokörlerden karvedilol, KKY tedavisi üzerine çalışmalarının yapıldığı bir β -blokördür ama yine de mortaliteyi önlemede bir ilacın diğerine daha baskın olduğunu söylemek için hala yeterli veri bulunmamaktadır.

Semptomların kötüleşmesini engellemek için hastalar digoksin rejimiyle stabil duruma getirilmeli, diüretikler, ACE inhibitörleri ve β -blokörlere her hafta veya her 2 haftada bir 2 katma çıkarılabilecek düşük dozlarda dikkatli bir şekilde başlanmalıdır. Az olmamakla beraber, sıvı retansiyonuna bağlı kalp yetmezliğinin kötüleşmesi durumunda β -blokörlere aynı dozda devam edilirken tedaviye diüretiklerin

eklenmesi gerekmektedir. β -blokör tedavisine devam edilen birkaç hafta veya aydan sonra semptomlarda iyileşme olduğu görülecektir.

II.e. Diğer Pozitif İnotrop Etkili Ajanlar

Milrinon, amrinon gibi fosfodiester ajanların, ibopamin, pimobendan gibi dopaminerjik ajanların, ksametamol gibi β -adrenöseptör uyanıcı ajanların ve vesraninon gibi diğer birçok pozitif inotrop etkili ajanların olmasına rağmen, birçok çalışma yetersiz olduklarını ve hatta kronik KKY olan hastalarda mortalite hızını artırdığını göstermiştir. Farklı olarak kronik KKY tedavisinde, akut kalp yetmezliği veya kronik kalp yetmezliğinin akut alevlenmesinin tedavisi için bu ajanların bazıları yoğun kalp bakımı amacıyla kullanılmaktadır.

III. AKUT KALP YETMEZLİĞİNİN VEYA KRONİK KALP YETMEZLİĞİNİN AKUT ALEVLENMESİNİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR

Akut kalp yetmezliği veya akut akciğer ödemi, acil tedavi ve yoğun bakım gerektiren tıbbi acil durumlardır. Bazen hastaların durumunu tam olarak yorumlayabilmek ve acil tedavi planını gerçekleştirmek amacıyla pulmoner kapiler wedge basınç ve kardiyak çıktı takipleri yapılmalıdır. Semptomları iyileştirmek için nazal oksijen ve IV loop diüretik, morfin, vazodilatör ve pozitif inotropikler sıkça kullanılmaktadırlar.

III.a. Diüretikler

Bağırsakların ödemli olması ve etki oral yoldan gecikeceği için akut kalp yetmezliğinde (40-80 mg)

IV furosemid veya (0,5-2 mg) bumetanid uygulanması önerilmektedir. Diüretik cevabı devam ettirmek ve hastayı klinik olarak stabil halde tutmak amacıyla tedaviye tekrarlayan dozlarla devam edilebilir.

Atriyal natriüretik peptid (ANP) gibi natriüretik peptid grubu volüm artışına cevaben birincil olarak atriyal kas hücrelerinden salgılanmaktadır. Sodyum ve sıvı atılımını tetikleyici etkileri vardır. ANP'nin dışardan verilmesi atım hacmini artırır, pulmoner kapiller wedge basıncı azalır ve kardiyak indeksin artmasına öncülük eder bu nedenle akut kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır.

III.b. Morfin

IV 2-4 mg dozlarda morfin gerektiğinde tekrarlanması akut pulmoner ödem tedavisinde dispnenin ciddileşmesine neden olan anksiyete ile mücadelede faydalıdır. Dispneyi iyileştirmesini sağlayan mekanizma açık değildir. Faydalı etkiler direkt olarak hem arteriyel hem venöz dilatasyona neden olarak hem ard yükün hem ön yükün azalması ile ilişkili olabilir. Morfin beyindeki kemoreseptör trigger zonu uyararak bulantı-kusmaya, astımlı hastalarda bronkospazma neden olarak histamin salınımına ve santral sinir sistemindeki (SSS) solunum merkezini baskılayarak hipoventilasyon nedeniyle ciddi CO₂ retansiyonuna neden olabilir.

III.c. Vazodilatörler

Akut kalp yetmezliği tedavisinde, 0,1-3 μ g/kg/dk nitroprusid veya 0,2-10 μ g/kg/dk nitroglicerine sürekli infüzyonları hem ön yükü hem son yükü düşürme de ve kalbin pompa gücünü geliştirmede etkilidir. Nitroglicerine koroner arterleri dilate eder miyokardiyal iskemiye azaltırken nitroprusid de akut MI'lı ve pulmoner ödemli hastalarda tercih edilir. Bazı hastalarda tehlikeli kan basıncı düşüşleri meydana gelebilir bu nedenle arteriyel basınç takibi

edilmelidir. Hastalar loop diüretiklerine ve vazodilatörlere yanıt vermezlerse pozitif inotrop etkili ajanlar tedaviye eklenmelidir.

III.d. Pozitif İnotropikler

Hem dopamin hem dobutamin adreseptör agonistlerdir ve B1-adenerjik uyarımı ile kalp üzerinde pozitif inotropik etkileri mevcuttur. Dopamin temel olarak miyokarddaki β 1-adenerjik reseptörleri aktive eder. Bu da aım volumünü artırarak ve kalp hızını hafif artırarak veya diastolik basınçta değişiklik yapmadan kardiyak outputu artırır ve rezistans damarlar üzerine vazokonstrüktör etkisi olmadığından ciddi hipotansiyonu olan veya şok da olan hastalar için bir dezavantaj olabilir. Dopaminin düşük dozları ($2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ve altındaki dozlar) dopaminergik (DA1) reseptörlerini α -1 adenerjik uyarı, böbrek kan akımında artış ve natriürece sebep olmadan aktive eder. $5-20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ lik dozlarda β 1 ve α -1 adreseptörler yine uyanılmakta ve bu da ciddi hipotansiyonu olan ve şokda olan hastalarda KB'yi yükseltmeye yardımcı olabilir. Daha yüksek dozlarda ise α -1 adreseptör uyarımı gözle görülür derecede artarak istenmeyen vazokonstrüksiyona ve artmış ard yüklenmeye neden olur.

KKY tedavisi için birçok fosfodiesteraz inhibitörü (PDE) geliştirilmiştir. Bu ajanlar miyokard üzerinde pozitif inotrop etki ve hücre içi siklik AMP üretimini kıırarak damarlarda gevşeme sağlarlar. Milrinon ve enoksamin iyi bilinen PDE III inhibitörleridir. Uzun süreli oral uygulamanın hiçbir klinik yararı gösterilememiş olmasına rağmen, milrinon ve enoksaminin akut kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmak için IV formları piyasaya çıkarıldı.

KAYNAKÇA

- Armstrong FW, Moe GW (1994) Medical advances in the treatment of congestive heart failure. *Circulation* 88, 2941-52.
- Baker DW, Konstam MA, Bottorff M, Pitt B (1994) Management of heart failure: I. Pharmacologic treatment. *JAMA* 272, 1361-6.
- Cohn JN (1994) Treatment of infarct related heart failure: vasodilators other than ACE inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 8, 119-22.
- Cohn JN (1994) The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 335, 490-8.
- Doughty RN, MacMahon S, Sharpe N (1994) β -blockers in heart failure: promising or proved? / *Am Coll Cardiol* 23, 814-21.
- Gheorghide M, Cody RJ, Francis GS, v.d. (1998) Current medical therapy for advanced heart failure. *Am Heart J* 132, S231-S248.
- Reid JL v.d. (der.) (1996) *Lecture notes on Clinical Pharmacology*, 4. Baskı, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Melmon KL v.d. (1992) *Melmon and Morrell's Clinical Pharmacology: basic principles in therapeutics*, 3. Baskı, McGraw-Hill, New York.
- Tauke J, Goldstein S, Gheorghide M (1994) Digoxin for chronic heart failure: a review of the randomized controlled trials with special attention to the PROVED and RADIANCE trials. *Prog Cardiovasc Dis* 37, 49-58.