

# KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE BETA BLOKER KULLANIMI

## BETA-BLOCKER USE IN THE MANAGEMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE

Engin BOZKURT, Mahmut AÇIKEL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

### Özet

Kalp yetersizliği miyokard infarktüsü, hipertansiyon ve kardiyomiyopati gibi birtakım kalp hastalıklarının neden olduğu ve yüksek mortalite ve morbidite oranları ile seyreden bir hastalıktır. Son 20 yıl içinde kalp yetersizliği patogenezinde nörohormonal sistem aktivasyonunun önemli bir role sahip olduğu ortaya çıkarıldı. Bundan sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve beta blokerler kalp yetersizliği tedavisinin en önemli kısmını oluşturdu. Çok sayıdaki geniş plasebo kontrollü ve randomize çalışmaya göre kalp yetersizliğinde uzun süreli beta bloker kullanılması sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu ve kardiyak fonksiyonları düzeltmekte ve hastaneye yatış oranında ve kardiyak mortalitede de anlamlı azalmaya neden olmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** *Beta bloker, Kalp yetersizliği*

### Summary

Heart failure is caused by several heart diseases such as myocardial infarction, hypertension, cardiomyopathy, and it has significant high mortality and morbidity rate. It is revealed that neurohormonal system activation has important role on the pathogenesis of heart failure in the last twenty years. Thereafter, angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers constitute most important portion of heart failure therapy. According to large randomized and placebo-controlled studies, long-term beta-blocker therapy in heart failure improve left ventricle ejection fraction and cardiac function, and it is associated with significant improvement in rate of hospitalisation and in cardiac mortality.

**Key words:** *Beta-blocker, Heart failure*

Kalp yetersizliği (KY) koroner arter hastalıkları, hipertansiyon, valvüler kalp hastalığı ve kardiyomiyopati gibi birtakım kalp hastalıkları neticesinde gelişen kompleks bir klinik sendromdur (1). KY bütün toplumlarda sık görülür ve insidansı tüm yetişkinlerde %1.5 iken yaşla birlikte görülme sıklığı artarak 65 yaş üstünde ise %3-13'e ulaşmaktadır. Ayrıca KY birçok kanser türünden daha yüksek oranda mortalite hızına da sahiptir. Tanı konulduktan sonra 5 yıllık yaşam %25-40'dır (2). Özellikle NewYork kalp cemiyetinin (NYHA) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi grup IV KY'li olgularda bir yıllık mortalite oranı %50'dir (3). Bu oranda da son 20 yıl içinde de anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır.

Beta blokerler kalp kasının kasılma gücünü azalttıkları için kalp yetersizliği tedavisinde uzun yıllar kontrendike olarak kabul edilmiştir. Fakat son yıllarda çok sayıda hastayı içeren randomize çalışmalarla; küçük dozlarla başlanıp daha sonra dozun yavaş yavaş artırılıp uygun doza çıkılarak yapılan beta blokerler tedavisinin KY'de hem hastaneye yatış oranını hem de mortaliteyi azalttığına gösterilmesi ile KY tedavisindeki yerini almıştır.

Kalp yetersizliğinde azalan sistolik performans nedeniyle çeşitli kompensasyon mekanizmaları gelişmektedir. Bunlardan biriside uzun zamandan beri bilinmekte olan ve vazokonstriksiyon, taşikardi ve miyokard kontraktilesinde artışa neden olan sempatik sinir sistemi aktivasyondur (4). Bu etkiler başlangıçta kan volümünde ve kalp kasının kontraksiyon gücünde bir artış yaparak hayati organ perfüzyonu devam ettirerek bir kompensasyon sağlamaktadır. Fakat sempatik aktivasyon ileri dönemde kalbin oksijen ihtiyacını artırması, miyokarda direk toksik etkisinin olması, aritmilere zemin hazırlaması ve renin salınımında artış yapması nedeniyle hem KY'nin kliniğini hem de mortalitesini kötü yönde etkilemektedir (4-7).

Sempatik sinir sistemi kardiyovasküler sistemdeki etkisini  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\alpha$  adrenarjik reseptörler aracılığıyla göstermektedir.  $\beta_1$  reseptörleri yoğun olarak kalpte bulunur ve uyarılması hem kalbin dakikadaki atım sayısını hem de kasılma gücünü arttırmaktadır.  $\beta_2$  reseptörler ise daha çok periferik arterlerde bulunur ve uyarılması ile vazodilatasyon meydana gelir. Yine  $\beta_2$  reseptörler gibi daha çok periferde bulunan  $\alpha$  adrenarjik reseptörlerin uyarılması ise vazokonstriksiyon yapar (8). Kalp yetersizliğinde kronik sempatik aktivasyon neticesinde miyosit membranında bulunan  $\beta_1$  reseptörlerinin sayısında azalma (down-regülasyon) meydana gelmektedir (9). Fakat beta bloker tedavisi ile bu reseptörlerin sayısında tekrar artış (up-regülasyon) olduğu gösterilmiştir. KY'de sempatik sinir sistemi aktivasyonunun yararları ve zararları Tablo 1 'de; beta bloker kullanımının olası yararlı etkileri de Tablo 2'de verildi.

### Kalp Yetersizliğinde Beta Blokerlerle Yapılan Bazı Klinik Çalışmalar

#### 1. MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy)

Bu çalışma, kalp yetersizliğinde beta bloker tedavisinin olası etkilerini inceleyen ilk çok merkezli ve plasebo kontrollü çalışmadır. Bu çalışmaya 383 dilate kardiyomyopati hasta alınmış ve olguların %94'ü NYHA grup II ve III hastalardan oluşmaktadır. Olgular aldıkları tedaviye ek olarak metoprolol tartrate ve plaseboya randomize edilmiş ve son nokta olarak kombine ölüm ve kalp transplantasyonu ihtiyacı olarak belirlenmiştir. Metoprolol alan (ortalama 108 mg/gün) grupta son noktalar plaseboya göre %34 oranında daha az görülmüştür. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.058$ ). Ayrıca bu çalışmada 12. aydaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, hayat kalitesi, hastaneye yatış sayısı ve egzersiz tololansının metoprolol grubunda daha iyi olduğu da tespit edilmiştir (10).

Tablo 1. Kalp Yetersizliğinde Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonunun Etkileri

#### erken dönem

1. kalp hızında artış
2. kalbin kasılma gücünde artış
3. vazokonstriksiyon

#### geç dönem

1. iskemi
2. proaritmî
3. renin salınımında artma
4. anjyotensin II artışı
5. direk miyokardiyal toksisite
6. preloadda artma
7. afterloadda artma
8. miyosit hipertrofisi, apoptosiz
9. miyosit ölümü

Tablo 2. Kalp Yetersizliğinde Beta Bloker Kullanımının Olası Yararları

- kalp hızında azalma
- antiiskemik etki
- antiaritmik etki
- beta reseptör sayısında artma
- miyosit hipertrofinin önlenmesi
- miyosit toksisitesinin ve apoptozisin önlenmesi
- sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımının azaltılması
- diastolik perfüzyon zamanını düzelterek koroner kan akımı artışı
- antioksidan etki

## 2. CIBISI (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I)

Bu çalışmaya semptomatik olan ve iskemik yada iskemik kökeni olmayan 641 dilate kardiyomiyopati hasta alınmıştır. Hastalar aldıkları rutin tedaviye ek olarak bisoprolol ve plaseboya randomize edilerek ortalama 22.8 ay takip edilmiştir. Bu çalışmada da her iki grup arasında total mortalitede anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat alt grup analizi yapıldığında, iskemik kökeni olmayan grupta beta bloker tedavisi ile mortalitede anlamlı azalma tespit edilmiştir ( $p<0.01$ ). Ayrıca bisoprolol grubunda hastaneye yatış oranında da anlamlı azalma görülmüştür (11).

## 3. ANZ (Australia and New Zealand Heart Failure Study)

Bu çalışmada hafif-orta semptomları olan 415 iskemik kökenli KY olgusu alınmıştır. Olgulara standart tedaviye ilave olarak bir gruba carvedilol diğerine de plasebo verilerek 18-24 ay takip edilmiştir. Carvedilol alan grupta mortalite ve morbiditenin birleşik riskinin %26 azalmış olduğu bulunmuştur (12).

## 4. US Carvedilol

Bu çalışma çeşitli derecede kalp yetersizliği olan 1094 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar standart olarak aldıkları tedaviye ilave olarak carvedilol ve plaseboya randomize edilmiştir. 15 aylık izlem

sonucunda carvedilol verilen grupta kardiyovasküler nedeni ölüm riskinde %65 ve kardiyovasküler sebeplere bağlı hastaneye yatışta da %22 oranında azalma görülmüştür. Ayrıca tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastaneye yatışta oranında %38 azalma tespit edilmiştir (13).

## 5. MERIT- HF (MEtoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure)

NYHA grup II-IV hastaları içeren iskemik yada iskemik kökeni olmayan 3991 gibi oldukça fazla hastayı içeren plasebo kontrollü, randomize ve çok merkezli bir çalışmadır. Hastalar standart tedavisine ilaveten plasebo ve metoprolol CR'ye randomize edilerek 6-20 ay takip edilmiştir. Bu çalışma metoprolol grubunda KY'den hastaneye yatış oranında %31, tüm nedenlere bağlı ölümlerde %34 azalma tespit edilmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır (14).

## 6. CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II)

Çalışmaya 274 merkezden 2647 iskemik yada kökeni iskemik olmayan, NYHA grup III ve IV dilate kardiyomiyopati hasta alınmıştır. Hastalar standart tedavilerine ek olarak bisoprolol ve plaseboya randomize edilerek ortalama 1.3 yıl takip edilmiştir. Tüm mortalitede bisoprolol grubunda %32 azalma görülmesi nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada bisoprolol alan grupta kardiyovasküler nedeni ölümlerde %29, hastaneye yatışta ise %20 oranında azalma görülmüştür (15).

## 7. BEST (Beta-bloker Evaluation Survival Trial)

Bu çalışmada orta-ileri derecede semptomatik (NYHA III ve IV), iskemik kökenli olmayan dilate kardiyomiyopati 2708 üzerinde yapılmıştır. Hastalar standart tedaviye ilave olarak Bucindolol ve plaseboya randomize edilerek ortalama 2 yıl takip edilmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölüm oranında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Fakat bucindolol alan hastalarda kardiyovasküler nedeni ölüm ( $p<0.04$ ) ve hastaneye yatış oranında ( $p<0.001$ ) anlamlı derecede azalma görülmüştür (16).

Tablo 3. Kalp Yetersizliğinde Kullanılan Beta Blokerlerin Başlangıç ve Hedef Dozları

beta bloker	başlangıç	hedef doz (gün)
bisoprolol	1.25 mg	10 mg
carvedilol	2x3.125 mg	2x25mg; 2x50mg eğer>85 kg
metoprolol tartrate	2x6.25 mg	2x75 mg
metoprolol succinate CR	12.5-25 mg	200 mg

**Tablo 4. Kalp Yetersizliğinde Kullanılan Beta Blokerlerin Bazı**

beta bloker	$\beta_1/\beta_2$ selktifite	$\beta_1$ upregülasyon	$\beta_1/\alpha_1$ selektivite	vazodilatasyon	ilave özellikler
propranolol	2.1		yok	yok	yok
metoprolol	79	var	yok	yok	yok
bisoprolol	102		yok	yok	yok
bucindolol	1.4	yok	66	var	yok
carvedilolol	7.3	yok	3.1	var	antioksidan

#### 8. COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival)

Bu çalışmada 2289 ileri (NYHA grup III-IV) kalp yetmezlikli hasta alınarak standart tedaviye ek olarak carvedilol ve plasebo grubuna randomize edilmişler. Hastalar ortalama 10 ay gibi kısa bir süre takip edilmiştir. Çünkü carvedilol grubunda plaseboya oranla mortalitede %65 azalma görülmesi nedeniyle organizatörler tarafından çalışma erken sonlandırılmıştır (17).

#### Kalp Yetersizliğinde Beta Blokerlerin Pratikte Kullanımı

Üstteki çalışmaların hemen hepsinde sistolik disfonksiyonu olan (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu: %45'in altında) hastalar çalışmaya alınmış ve hastaların büyük çoğunluğu KY'nin standart tedavisi olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, diüretik ve dijital kullanmaktadır. Bunlara beta bloker ilavesinin hem hastaneye yatış oranını hem de ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalara hemen hemen her dönemdeki KY olguları alınmış ve bunların hepsinde de beta bloker kullanımının faydalı olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında amerikan kalp cemiyetinin 2001 yılında yayınladığı kalp yetersizliği klavuzuna göre NYHA grup I olgulardan miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar ve NYHA class II, III ve IV olguların hepsine beta bloker verilmelidir. Fakat NYHA grup III ve IV olgularda ilaç verirken hem çok dikkatli olunmalı hem de bir uzman gözetiminde verilmelidir. Çünkü beta bloker tedavisinde, ilk başlarda hastanın kliniğinde azda olsa bir kötüleşme olabilir. Faydalı etkileri genellikle tedavinin 2.-3. ayından itibaren görülmeye başlar. Eğer tedavi esnasında pozitif inotropik destek gerekirse fosfodiesteraz enzim inhibitörleri verilebilir (18).

Kalp yetersizliğinde beta bloker başlanacak hastalar önceden ACE inhibitörü (sıvı retansiyonu olanlarda ilaveten diüretik) alan ve stabil durumdaki hastalar olmalıdır. Dekompansed safhada olan ve intravenöz pozitif inotropik ilaç alan hastalara oral tedavi ile stabil hale gelinceye kadar beta bloker verilmemelidir (19). Bronşiyal astım, Mobitz tip 2 veya

daha ileri kalp bloğu, <50/dak kalp hızı, <90 mmHg sistolik tansiyon beta bloker verilmesi için kontrendikasyonlardır. Ayrıca beta bloker başlanan hastalarda KY tolere edilemeyecek kadar kötüleşiyorsa yada belirgin hipotansiyon geliyorsa beta blokere devam edilmemelidir.

Verilecek beta blokerin dozunun da iyi ayarlanması gerekir. Çünkü yüksek dozla başlama yada dozun hızlı artırılması durumunda hasta bunu tolere edemeyebilir. Böylece KY tedavisinde çok faydalı olan bir ilaçtan hasta mahrum kalır. Bu nedenle tedaviye çok düşük dozlarda başlanmalı ve 1-2 haftada bir (eğer doz tolere edilmişse) doz iki katına kadar artırılarak maksimum doza çıkılmalıdır. Eğer bu doza ulaşamıyorsa tolere edilemediği maksimum doz verilmelidir. Çalışmalarda kullanılan beta blokerlerin başlangıç ve maksimum dozları da Tablo 3'de verildi.

Hangi beta blokerin verilmesi konusunda da tam bir fikir birliği yoktur. Fakat çalışmalarda faydalı olduğu ispat edilmiş birkaç tane beta bloker vardır. Bunlar metoprolol (MERIT-HF çalışması), bisoprolol (CIBIS ve CIBIS II çalışmaları), bucindolol (BEST çalışması) ve carvediloldür (ANZ, US carvedilol ve COPERNICUS çalışmaları). Bu beta blokerlerin birbirine bazı üstünlükleri olsa da (Tablo 4) şu andaki tedavi protokollerine göre bunlardan herhangi biri verilebilir. Fakat yürütülmekte olan Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) çalışmasının sonuçları bu konuda bize yardımcı olacaktır (20).

#### Kaynaklar

1. Bristow MR, Port JD, Kelly RA. Treatment of heart failure: pharmacological methods. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2001; 562-599
2. Conti CR. Beta blockers: are they difficult to use in heart failure patients? Clin Cardiol 1999; 22: 255-256
3. Patel AR, Konstam MA. Assessment of the patient with heart failure. In: Crawford MH, DiMarco JP, Aspiund K, et al (eds). Cardiology. Philadelphia, Mosby, 2001; Section: 5, Chapter: 2, Pages: 1-10
4. Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. Am J Cardiol 1997; 80: 7L-14L
5. Bristow MR, Kantrowitz NE, Ginsburg R, Fowler MB. Beta-adrenergic function in heart muscle disease and heart failure. J Mol Cell Cardiol 1985;17:41-52

6. Chon JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-823
7. Ferrari R, Ceconi C. Neuroendocrine activation in left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1998; 19:1423-24
8. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl F: F45-51
9. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-211
10. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet* 1993; 342: 1441-1446
11. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90:1765-1773
12. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:212-218
13. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355
14. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007
15. CIBIS-II Investigators Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13
16. The Beta-blocker evaluation of survival trial investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1659-1667
17. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651 -1658
18. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). 2001, pages: 1-56
19. Massie BM. Management of the patient with chronic heart failure. In: Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, et al (eds). *Cardiology*. Philadelphia, Mosby, 2001; Section: 5, Chapter: 5, Pages: 1-16
20. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Bontempi L, Boldi E, Cas LD. A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139: 511 -521

Yazışma adresi:

Dr. Engin BOZKURT

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum