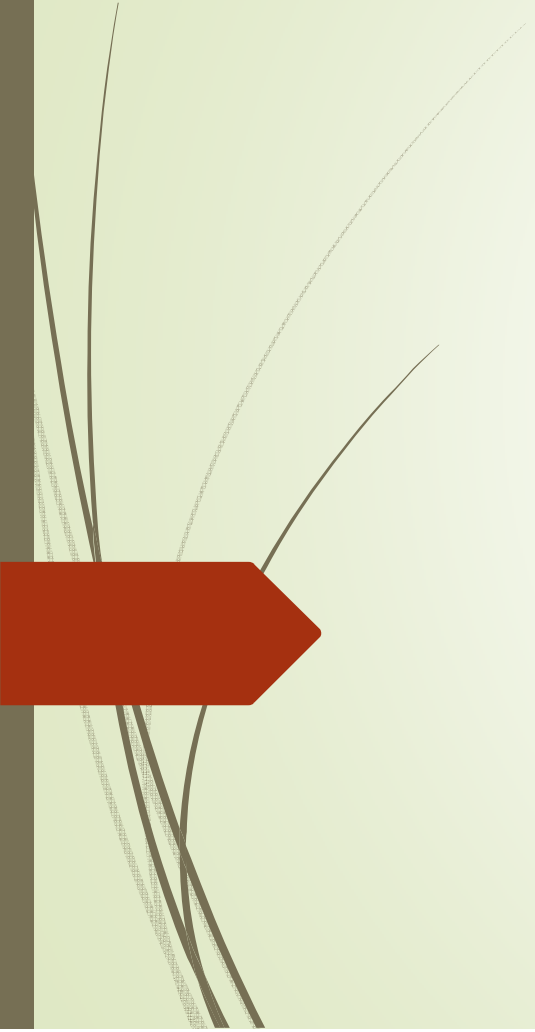




KALP YETERSİZLİĞİ

Prof. Dr. Tufan Tükek




- 
- 
- İlk tanımlama Thomas Lewis tarafından;
“Kalbin muhteviyatının yeterince boşalamaması
durumdur”



► Paul Wood,

“Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” demiştir.

- 
- Kalp yetersizliği ventrikülün doluş ve/veya ejeksiyon yetisini etkileyen yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu kompleks bir klinik sendromdur

Kalp Yetersizliği

- Semptomların başlangıcına göre:
Akut-Kronik
- Kalp debisinin miktarına göre :
Yüksek debili-Düşük debili
- Önce bozulan ventriküler fonksiyona göre:
Sistolik-Diyastolik
- Tutulan ventriküle göre:
Sol-Sağ kalp yetersizliği

2012 ESC Kalp Yetersizliği Kılavuzu

- Pompa fonksiyonuna göre;
- Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY)
- Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY)

2013 ACCF/AHA Kalp Yetersizliği Kılavuzu

- Evre A; Klinik olarak KY gelişimi açısından yüksek riskli hastalardır (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi) ancak saptanabilir bir yapısal kalp hastalığı yoktur.
- Evre B'de saptanabilir bir yapısal kalp hastalığı vardır (sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül disfonksiyonu) ancak KY'nin klinik semptom ve bulguları yoktur.
- Evre C'de daha önceden KY kliniği bulunan veya o anda saptanmış olan hastalardır.
- Evre D hastaları ise son dönem refrakter KY hastalarıdır



■ **Sistolik yetersizlik**

■ Kalp sirkülasyona kanı etkili gönderemez

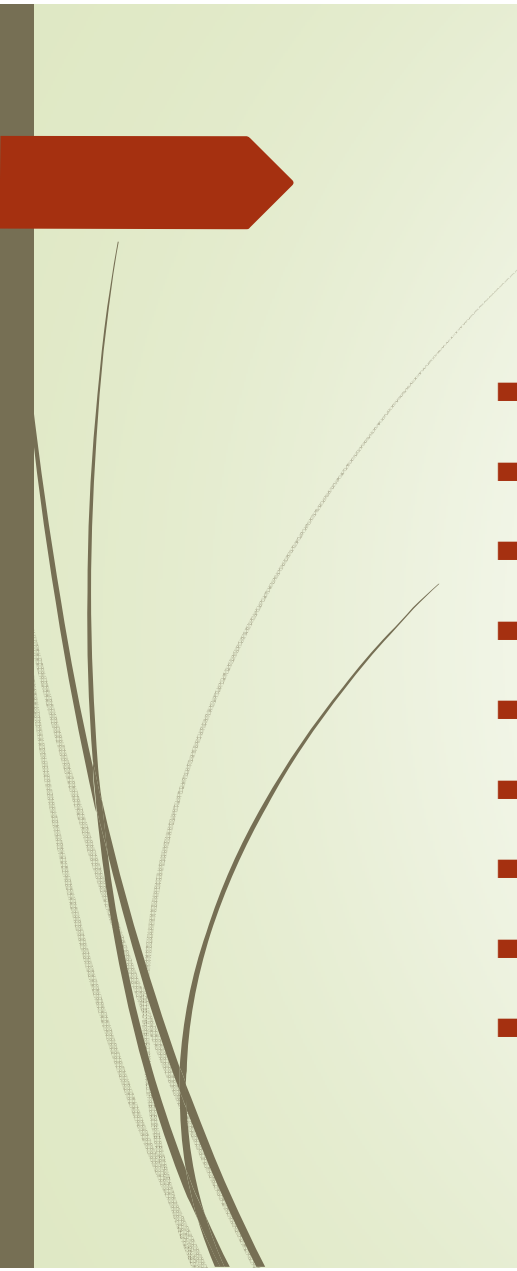
■ **Diastolik yetersizlik**

■ Kalp sertleştiği için gevşeme kabiliyetini kaybeder

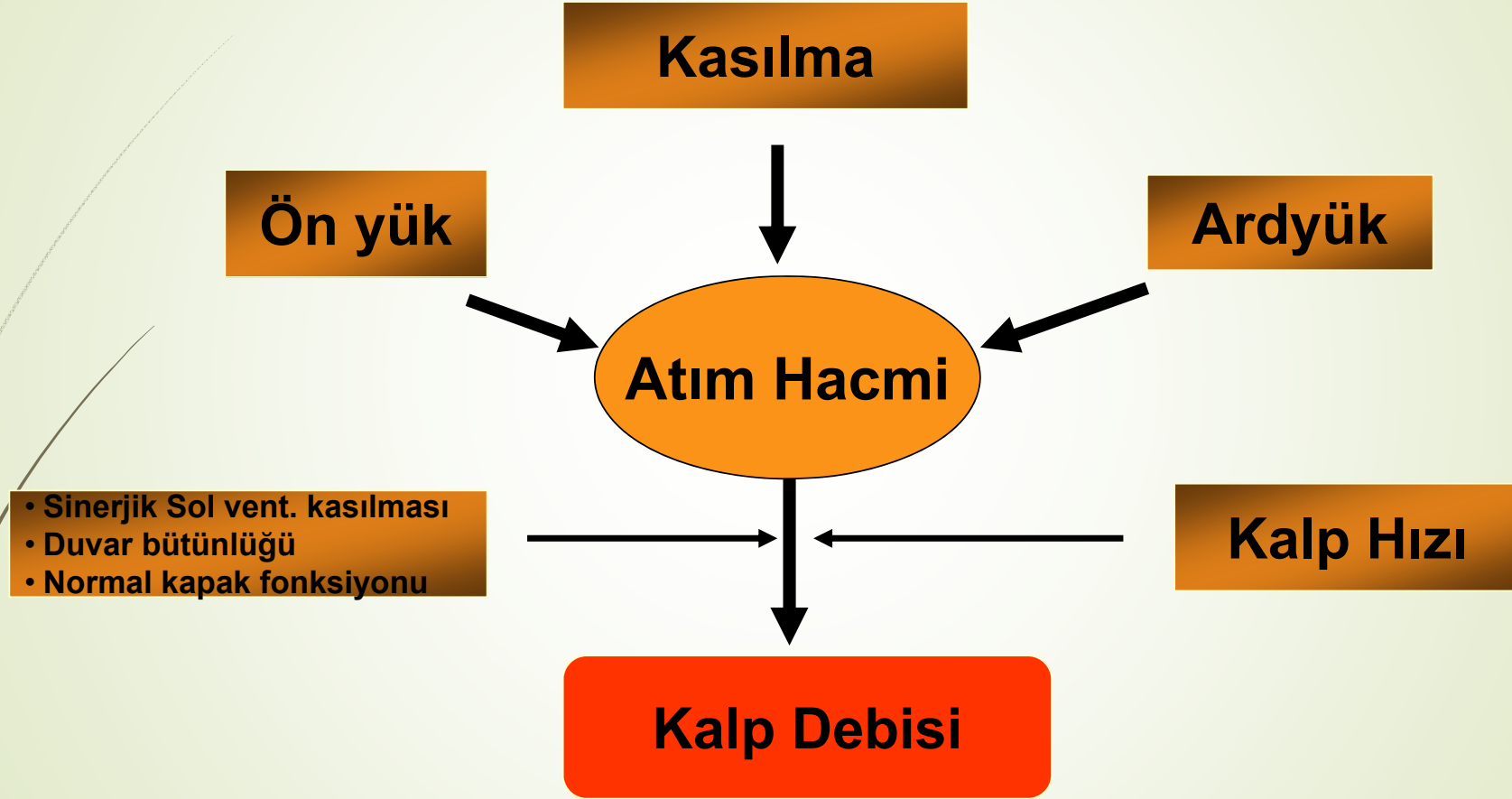
■ Kalp her vuruşta tam anlamıyla dolamaz

Kalp yetersizliği için risk faktörleri ve nedenleri

- Koroner arter hastalığı (göreceli risk 1.8)
- Hipertansiyon (göreceli risk 1.4)
- Aşırı kilo (göreceli risk 1.3)
- Sigara (göreceli risk 1.6)
- Diyabet (göreceli risk 1.9)
- Kapak hastalıkları (göreceli risk 1.5)
- Konjenital kalp hastalıkları
- Yüksek debili durumlar
- Pulmoner hastalıklar
- İdiyopatik
- Miyokardit

- 
- Infiltratif hastalıklar
 - Otoimmün
 - Obstrüktif uyku apne sendromu
 - Peripartum
 - Enfeksiyon
 - Bağ dokusu hastalıkları
 - Strese bağlı (Takotsubo) kardiyomiyopati
 - Toksik ve ilaçlar (Doxorubin, antrasiklin)
 - Kronik taşikardiler, aritmiler

Kalp Debisinin Belirleyicileri



Düzeltilici Mekanizmalar

- Frank-Starling Mekanizması
- Nörohormonal Aktivasyon
- Ventriküler Remodeling (yeniden şekillenme)

Kalp Yetersizliğinde Nörohormonal Aktivasyon

Nörohormonal sistem aktifleyicileri;

1. Kalp debisinin azalması
2. Atriyal hipertansiyon


► Devreye giren başlıca nörohormonal sistemler;

A. Vazokonstrüktör veya volüm artırıcı

1. Otonomik sinir sistemi
2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi
3. Arginin Vazopresin
4. Endotelinler

B. Vazodilatör veya diüretik

1. Natriüretik peptidler

- 
- Erken dönemde kalp debisini artırarak yararlı olurken, geç dönemde yol açtıkları yeniden şekillenmeyle zararlı olmaktadır.
 - Erken dönem önlemler esas olarak **otonomik sinir sistemi** değişiklikleri ile sağlanır.



➤ **↑ SEMPATİK AKTİVASYON**

➤ VAZOKONST. → ↑ V DÖNÜŞ,

➤ ↑ DOLUŞ

➤ After load → ↑ İşyükü

➤ → ↑ O₂ TÜKETİMİ



- ↑ **Renin-Angiotensin – Aldosterone**

- Su tuz tutulumu → ↑ VR vazokonst → ↑ after load

- ↑ **Vasopressin**

- ↑ **interleukin & TNF α**

- Hipertrofi apoptosis

- ↑ **Endothelin**

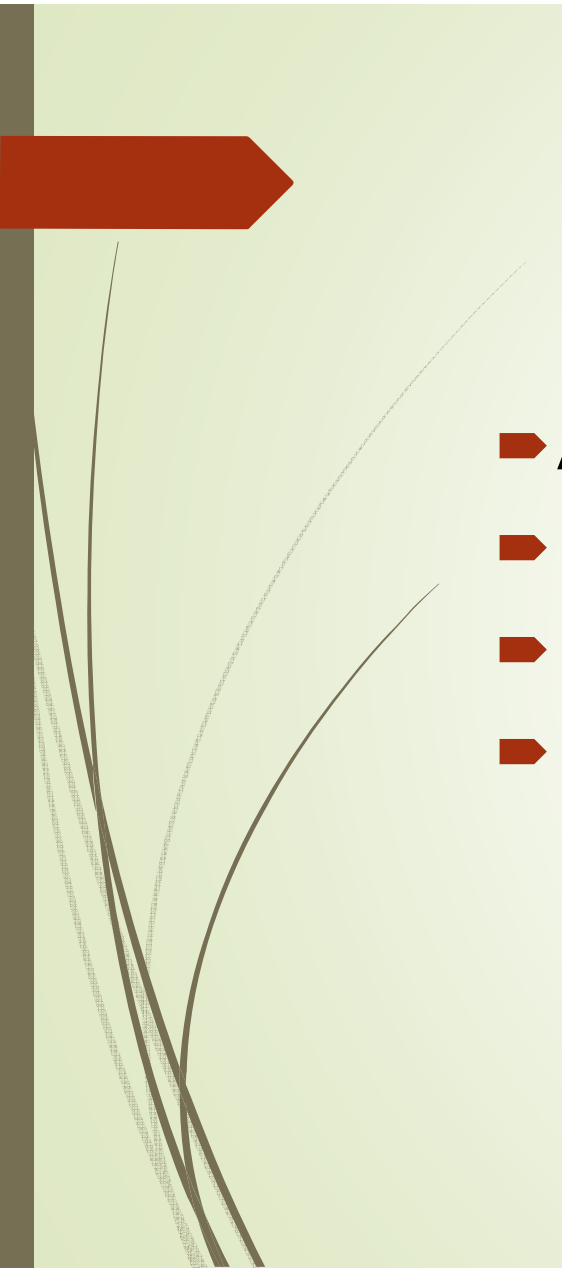
- Vazokonstriksiyon → ↑ VR ↑ After load

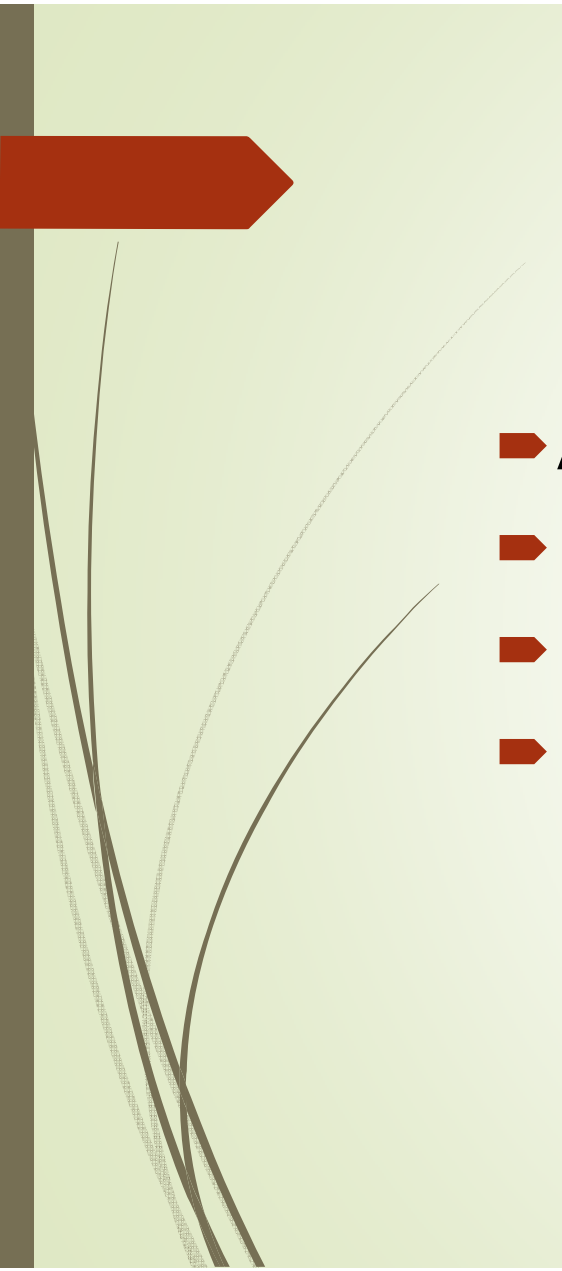
Hücresel değişiklikler

- Ca tutulumundaki değişiklikler
- Adrenerjik reseptörlerde değişiklik
- Beta 1 reseptör desensitizasyonu down regulasyon
- Alfa 1 reseptör zayıflığında artma
- Kontraktıl proteinlerinde değişim
- Programlı hücre ölümü (apoptozis)
- Bağ doku miktarında artış

Tanı

- Natriüretik Peptidler kalp yetersizliğinin tanısında ve prognoz belirlemede tüm kılavuzların önerdiği bir parametredir

- 
- Akut başlangıç
 - EKG, göğüs radyogramı ve
 - NT-proBNP<300 pg/mL veya BNP <100 pg/mL ise
 - **Kalp yetersizliği olası değil**

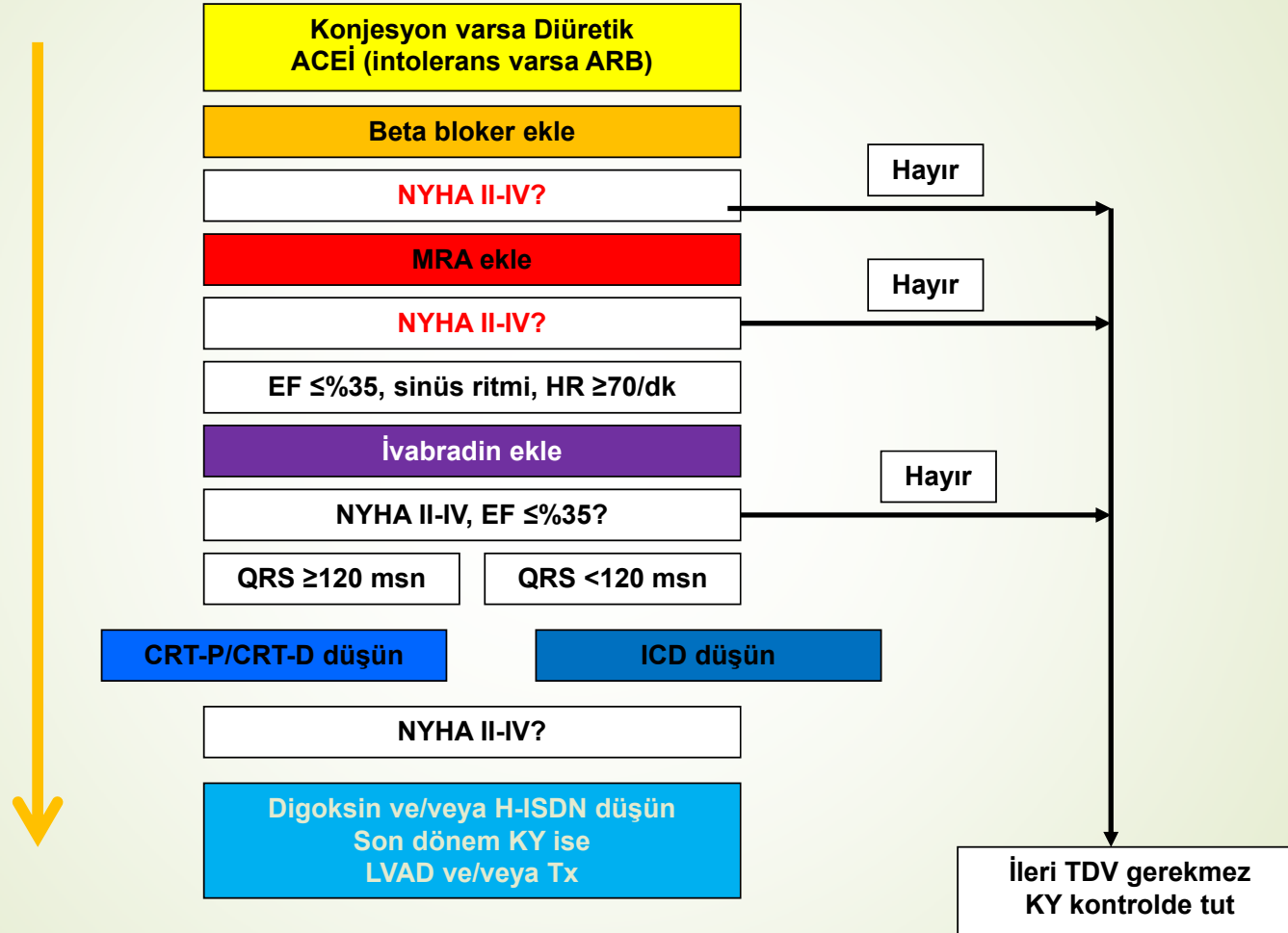
- 
- Akut olmayan başlangıç
 - EKG, göğüs radyogramı ve
 - NT-proBNP < 125 pg/mL veya BNP < 35 pg/mL
 - **Kalp yetersizliği olası değil**

Tedavi Hedefleri

- ↑ Yaşam beklentisi
- ↓ Hastane yatışları
- ↑ Egzersiz kapasitesi
- ↑ Yaşam kalitesi
- ↓ Nörohormonal değişiklikler
- ↓ KKY' nin ilerlemesi
- ↓ Semptomlar

(Maliyet)

Kronik Kalp Yetersizliğinde Tedavi (KY-DEF)



Semptomatik Kalp Yetersizliğinde Kombinasyon 1° basamakta

ARB + BB + MRA + Diüretik



intolerans

ACEİ + BB + MRA + Diüretik



intolerans

ACEİ + BB + ARB + Diüretik

Semptomatik Kalp Yetersizliğinde Kombinasyon 2° basamakta

SVEF \leq %35, sinüs ritminde, HR \geq 70/dk

ACEİ (ARB) + BB + MRA + Diüretik + **Ivabradin**



ACEİ (ARB) + Ivabradin + MRA + Diüretik

Semptomatik Kalp Yetersizliğinde Kombinasyon 3° basamakta

ACEİ (ARB) + BB + MRA, SVEF \leq %35, semptomatik

ACEİ (ARB) + BB + MRA + Diüretik \pm Ivab + H-ISDN \pm Dgx



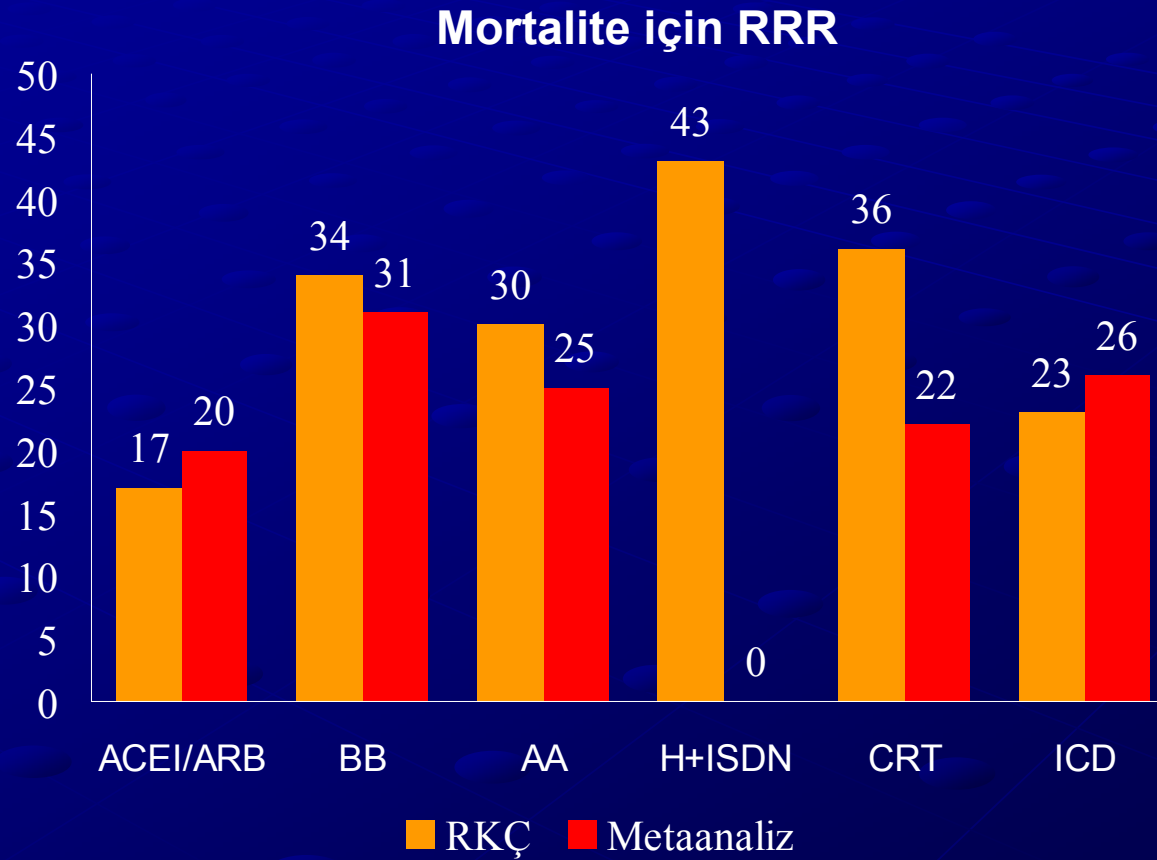
intolerans

H-ISDN + BB + MRA + Diüretik \pm Ivab \pm Dgx

NYHA II-IV Semptomatik KY-DEF Önerilmeyen Medikasyonlar

	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
Tiazolidindionlar (glitazonlar)	III	A
KKB'ler (amlodipin, felodipin hariç)	III	B
NSAI ilaçlar ve COX-2 inh.	III	B
ARB veya renin inhibitörünün ACEİ + MRA'ya eklenmesi	III	C

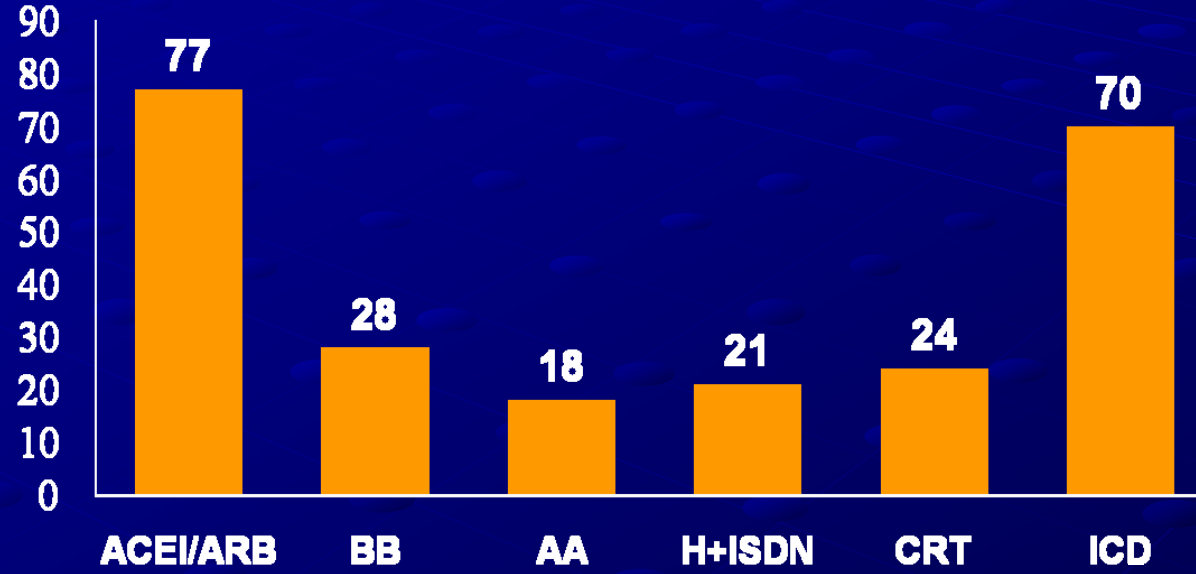
KY Tedavileri ile Mortalitede azalma oranları



Fonarow GC et al. Am Heart J 2011; 161:1024-30.

KY Tedavileri ile NNT değerleri

1 yıllık mortalite için NNT değerleri



Fonarow GC et al. Am Heart J 2011; 161:1024-30.

Kalp yetmezliğinde farmakolojik tedavi

- ACE inhibitörleri
 - Kalp yetmezliği tedavisinin köşe taşıdır
 - Kalp yetmezliği progresyonunu yavaşlatır
 - Vasodilatasyonla kalbin iş yükünü azaltır

KKY de ACE-İ Çalışmaları

% 20-25 mortalitede azalma

% 30-35 hastane yatışında azalma



IA: Kontrendike olmadıkça ve tolere edebildiği sürece bütün düşük EF' li hastalarda ACE-İ verilmelidir.

P=0.003

enalapril

P=0.0036

enalapril

P=0.30

enalapril

P=0.002

ramipril

P=0.019

kaptopril

P=0.001

trandolapril



➤ **Diüretikler**

- Sıvı yüklenme bulgusu olduğu zaman reçete edilmeli
- Şişkinlik veya ödem
- Daha fazla su ve tuz atımını sağlar
- Kalbin iş yükünü ve ödemi azaltır
- Kan basıncını düşürebilir

Kontrendikasyonları:

1. Konjestiyon semptom ve bulgusu olmayanlarda
2. İlaça karşı bilinen allerjik durum

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar:

1. Önemli hipokalemi ($K^+ \leq 3.5$ mmol/L); diüretikle kötüleşebilir.
2. Önemli böbrek yetersizliği (kreatinin >2.5 mg/dL veya eGFR <30 mL/min/1.73 m²); diüretikle kötüleşebilir ve ayrıca renal yetersizlik tiazid diüretiğine cevabı azaltır.
3. Semptomatik veya ciddi semptomsuz hipotansiyon (SKB <90 mmHg); diüretikle oluşan hipovolemiyle derinleşebilir.

İlaç etkileşimleri:

1. ACEİ (ARB); hipotansiyon riski vardır.
2. Diğer diüretiklerle; hipovolemi, hipotansiyon, hipokalemi ve renal disfonksiyon riski vardır.
3. NSAİ; diüretik etkilerini azaltabilir.



➤ **Beta blokörler**

- Kalp hızını ve kan basıncını düşürür
- Kalbin iş yükünü azaltır

Aldosteron reseptör antagonistleri

- Sistolik disfonksiyonu olan ilerlemiş kalp yetersizliği hastalarında (NYHA III–IV), ACE-inhibitörlerine, beta-blokerlere ve diüretiklere ek olarak aldosteron antagonistleri de önerilmektedir (Sınıf I, kanıt düzeyi B).



➤ **Dijital**

- Dijitalin kalp yetmezliğinde mortaliteye etkisi yok
- Fakat hastaneye yatışlarda azalma,
- Semptomlarda azalma sağlıyor



Diğer yöntemler

- İmplant edilebilen yardımcı araçlar
- Yapay kalp
- Biventriküler pacing

Kalp transplantasyonu

- İmmünesupresif tedavide gelişmelerde sonra
- 1 yıllık survi % 80-90
- 5 yıllık survi % 70

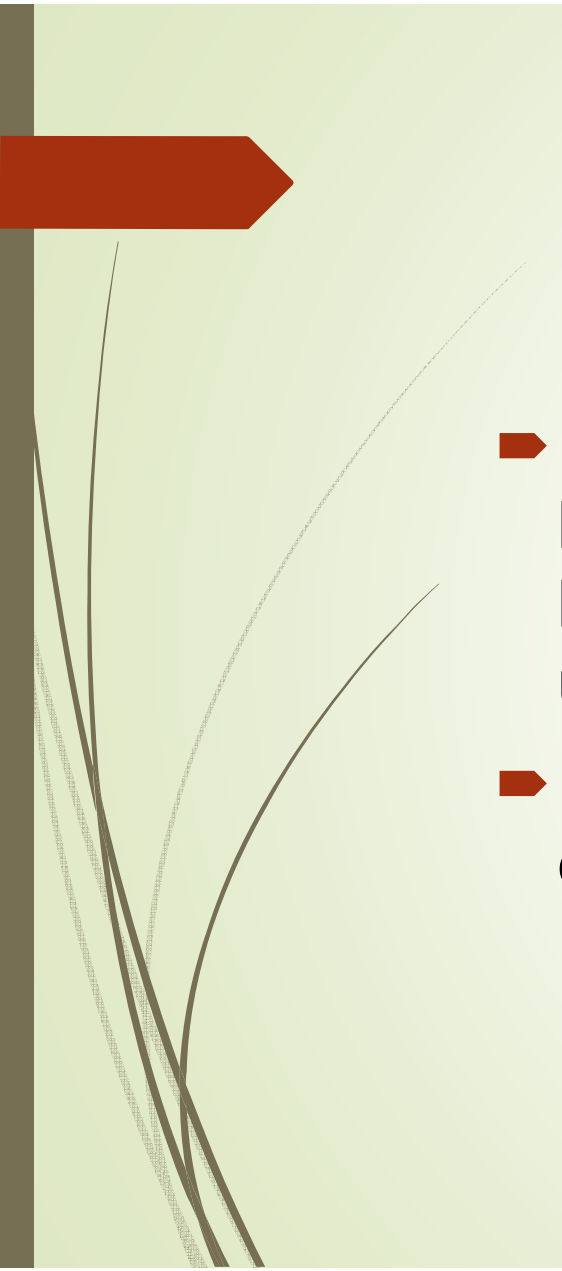


Kalp Yetersizliği Tedavisinde Yeni İlaçlar



➤ **Nötral Endopeptidaz İnhibitörleri**

- Nötral endopeptidaz (NEP) hücre yüzey enzimi
- NEP inhibitörleri, natriüretik peptidler, bradikinin ve adrenomedulin yıkımını engellerken, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu sağlayan yeni bir gruptur

- 
- Bu grubun tek üyesi olan omapatrilat ile lisinoprilin karşılaştırıldığı IMPRESS çalışmasında omapatrilatın hem mortalite, hem de KY nedeniyle hastaneye yatış üzerine lisinoprilden daha etkili olduğu,
 - Başka bir çalışmada ise omapatrilatın renal yan etkilerinin lisinoprilden daha az olduğu gösterilmiştir.



1. ARNI

2. Seralaksin

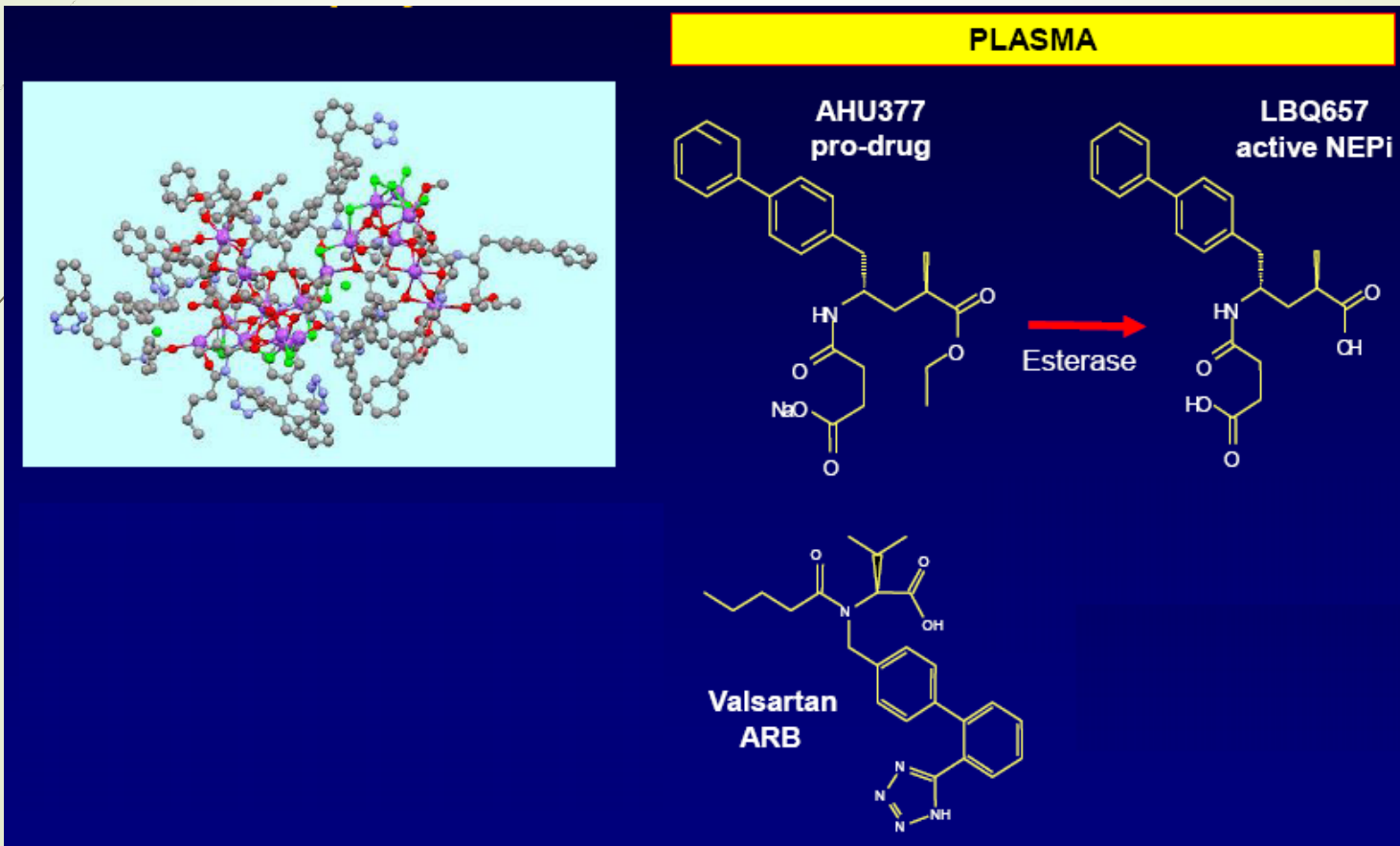
3. Tolvaptan

4. Sildenafil

ARNİ

ARNİ= Valsartan (ARB) + AHU 377 (Neprilisin inhibitörü-NEPİ)

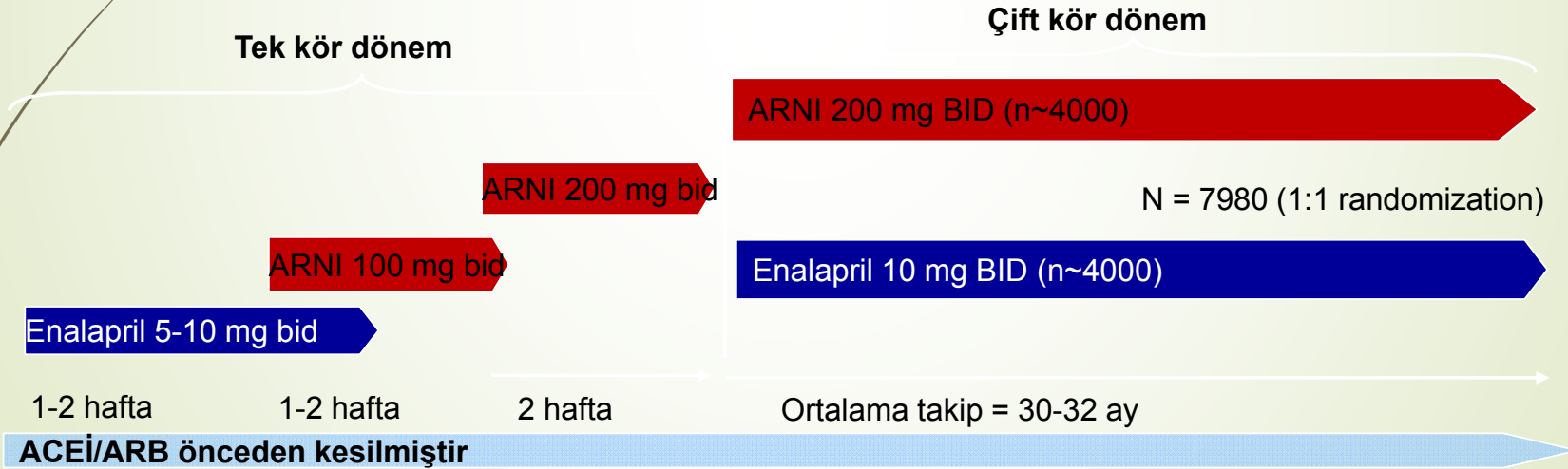
NEPİ; NP'lerin yıkımını bloke ederek plazma düzeylerini artırır



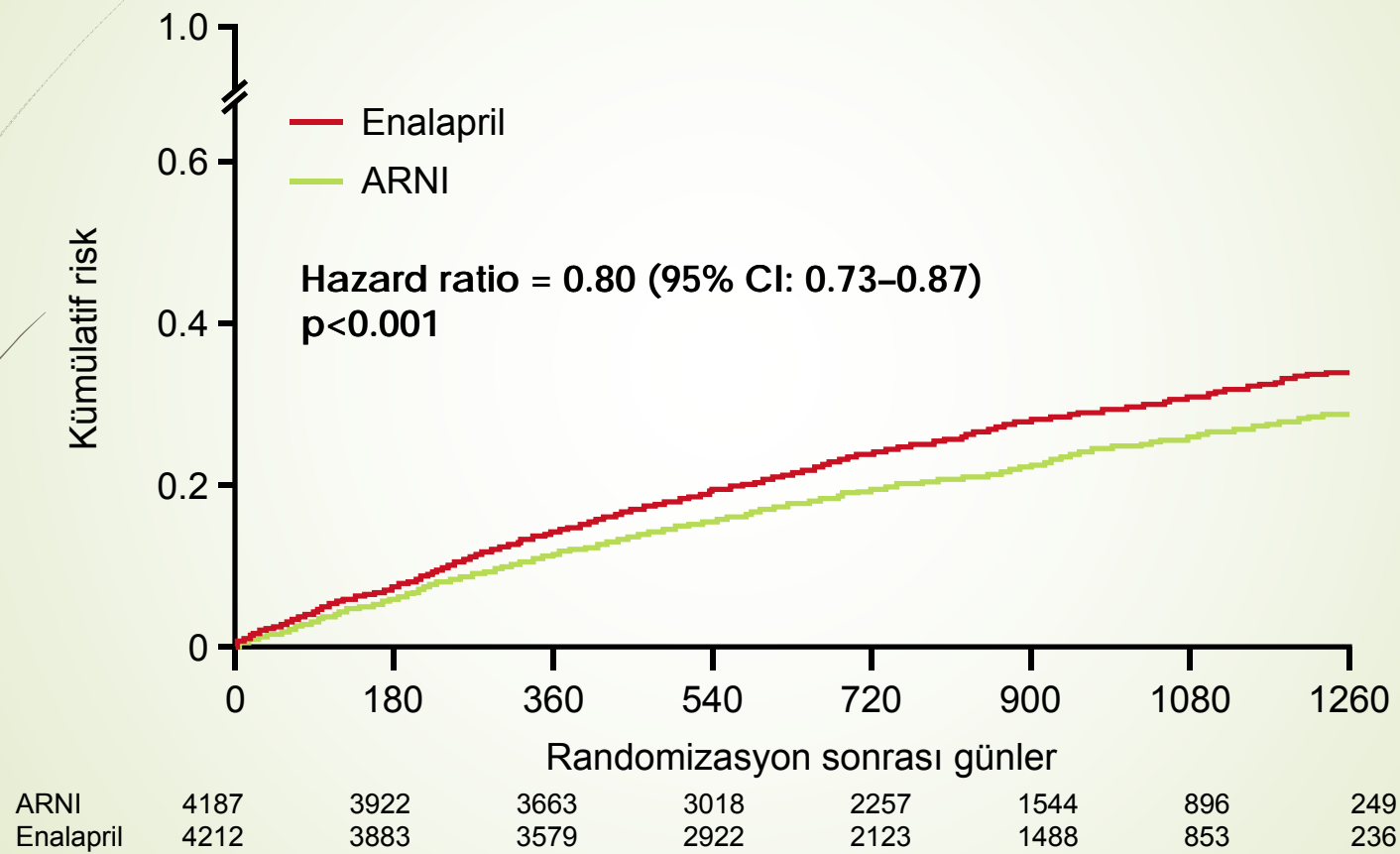
PARADIGM-HF

NYHA II-IV, EF <40, BNP >150 or NT-proBNP >600 pg/ml

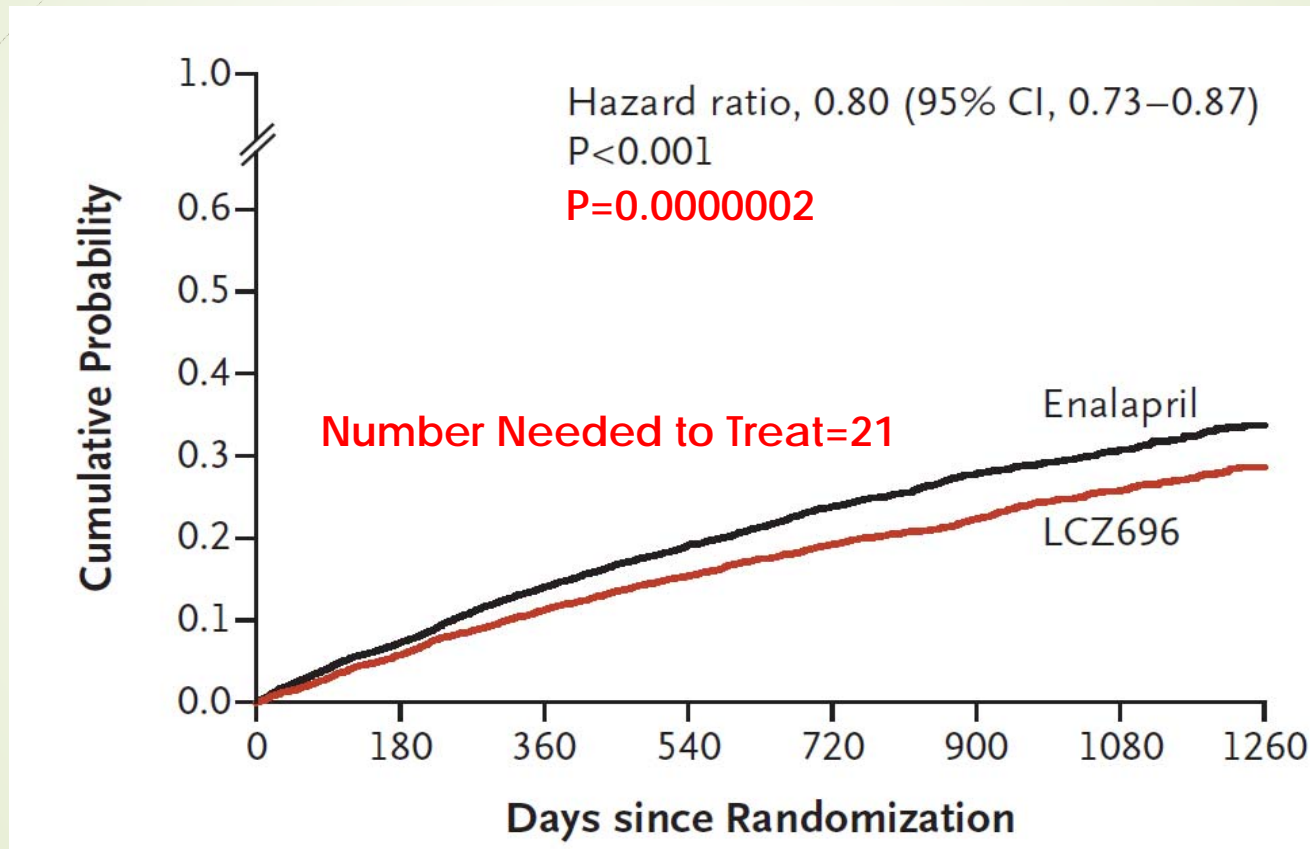
Primer sonlanım: KV mortalite veya KY'den yatış



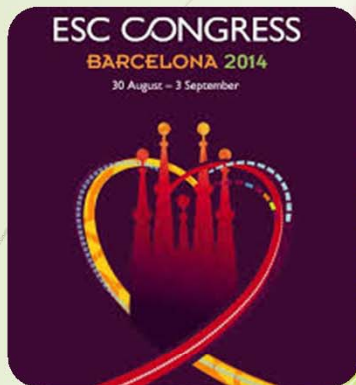
Primer sonlanım: KV mortalite veya KY'den yatış



Kardiyovasküler ölüm veya Hastaneye Yatış



N Engl J Med 2014;371:993-1004.

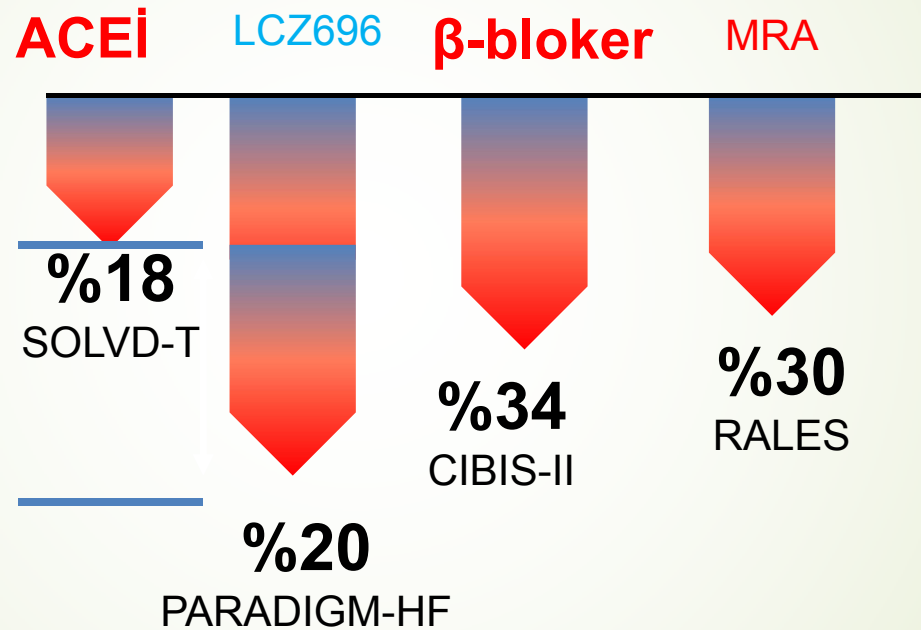
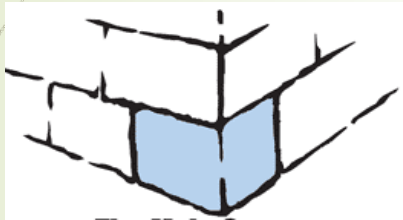


Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure

N Engl J Med. 2014;371:993-1004.

Stopped early for benefit (8,442 patients) as of 28/03/2014

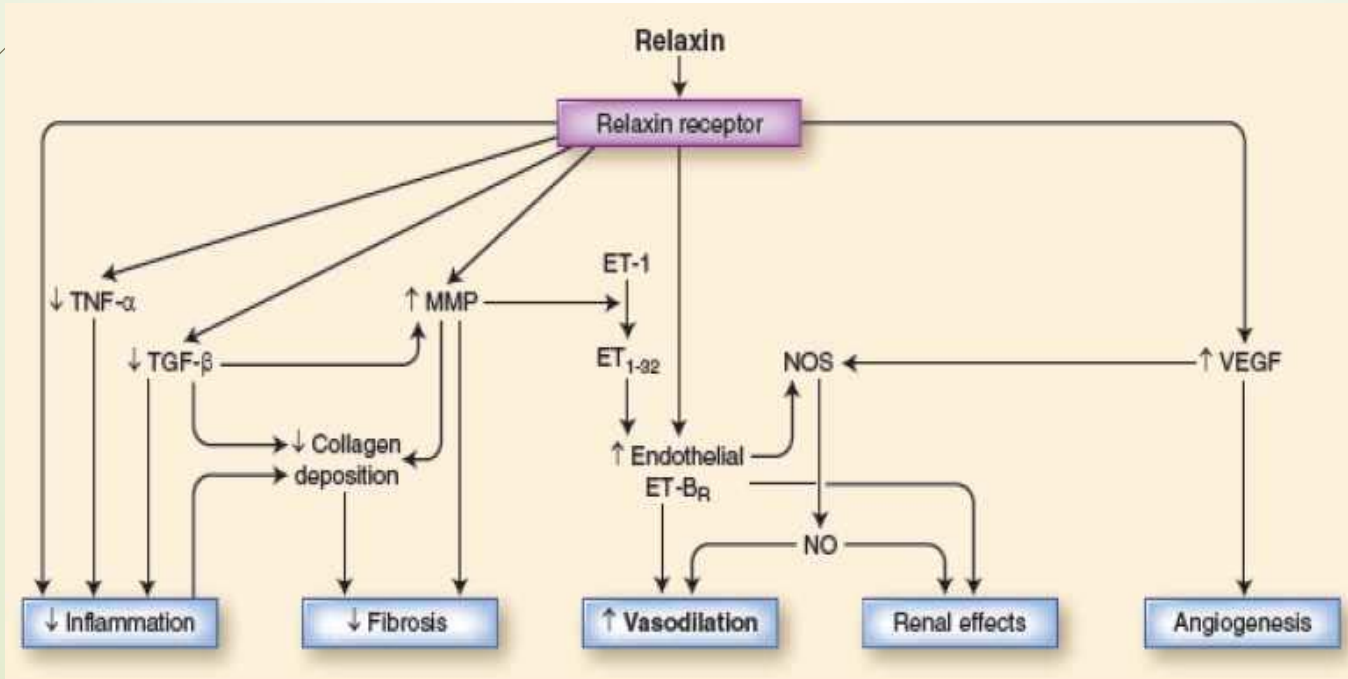
25 yıldan sonra, kronik kalp yetersizliğinde KV Mortalite



Eur Heart J 2012;33:1787-847
SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293-302
CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9-13
N Engl J Med 1999;341:709-17-50
Lancet 2003;362:772-6
Circulation 2014;129:e28-e292
Circulation 2013;128:e240-327
N Engl J Med 2002;347:1397-402

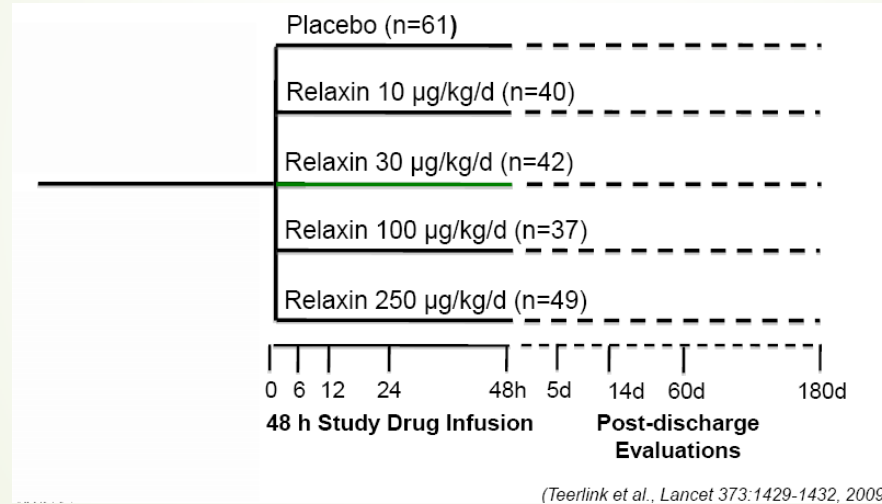
AKY'de yeni vazodilatatör ajan Relaxin

Uterus kasılmalarını inhibe etmek için üretilen gebelik hormonudur
Sistemik ve renal arteryel vazodilatasyona katkıda bulunur
Vazodilatatör etkisi ET-B reseptör upregülasyonu ve NO ile olur



Pre-RELAX-AHF Çalışması-Serelaxin

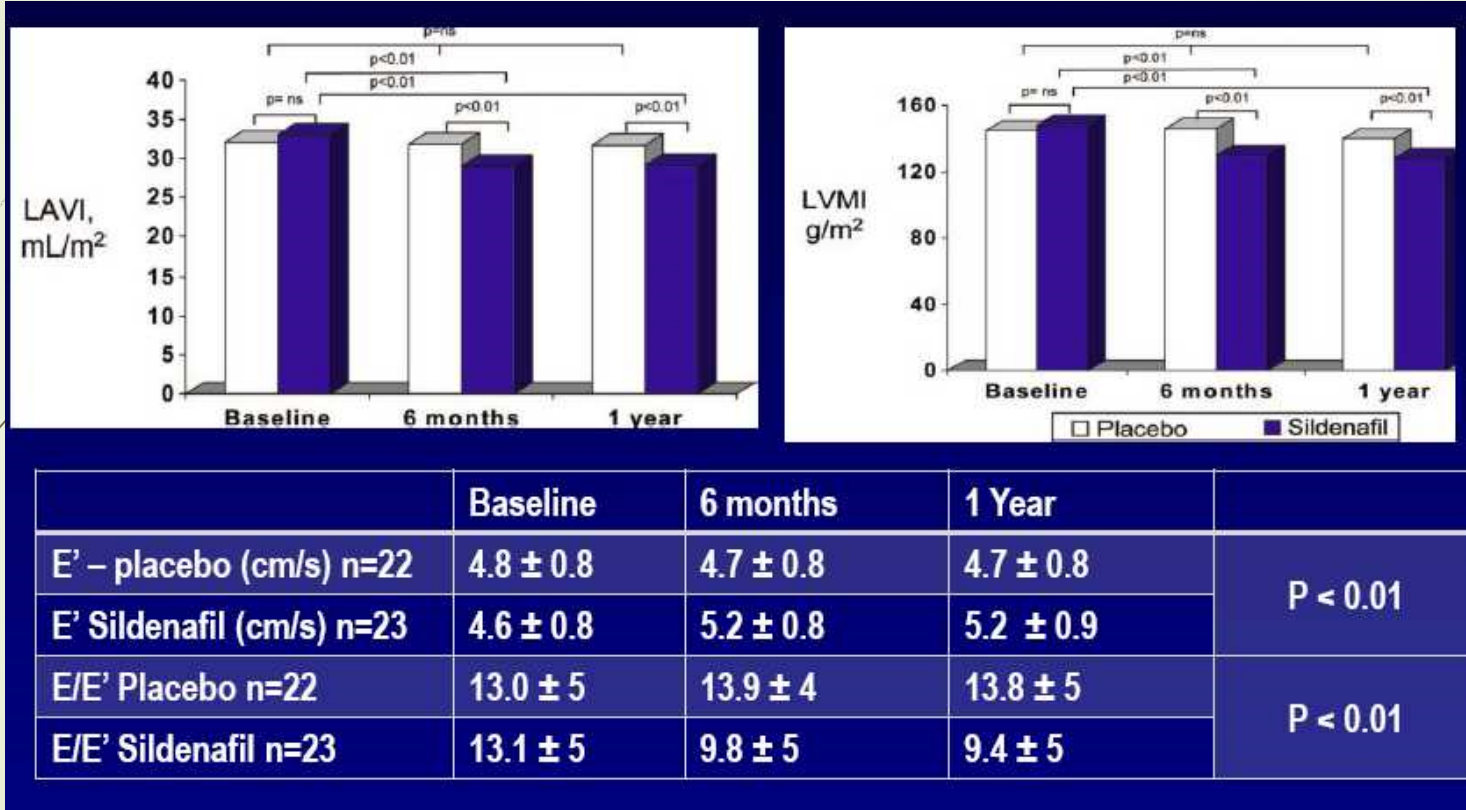
SKB>125 mmHg olan 234 AKY hastasında yapılan randomize ve Faz-II çalışmasıdır



Sonuçlar;

1. Dispne erkenden düzelir
2. Azalmış KV ölüm, KY'den yatış ve renal disfonksiyon

Korunmuş EF'li KY hastalarında Sildenafil



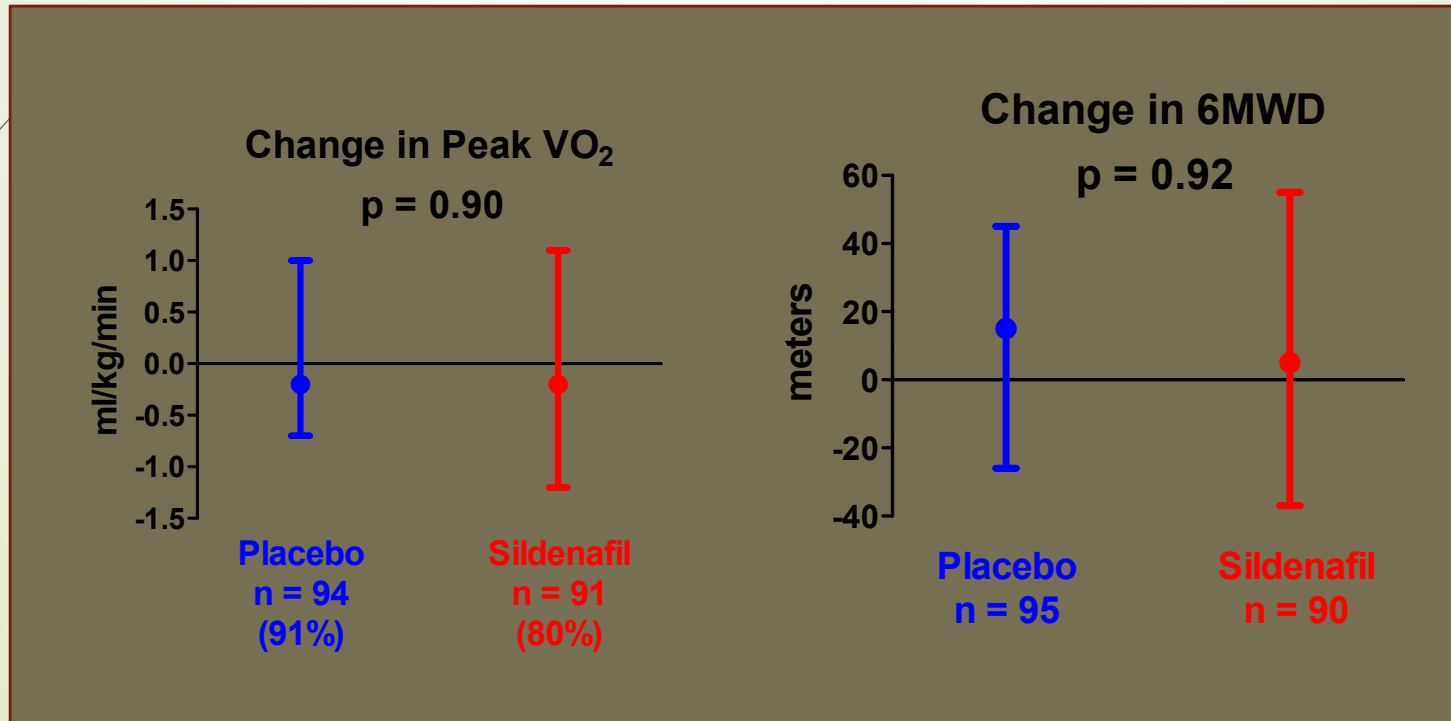
Sildenafil DKY'de yapısal ve fonksiyonel ölçümleri düzeltir

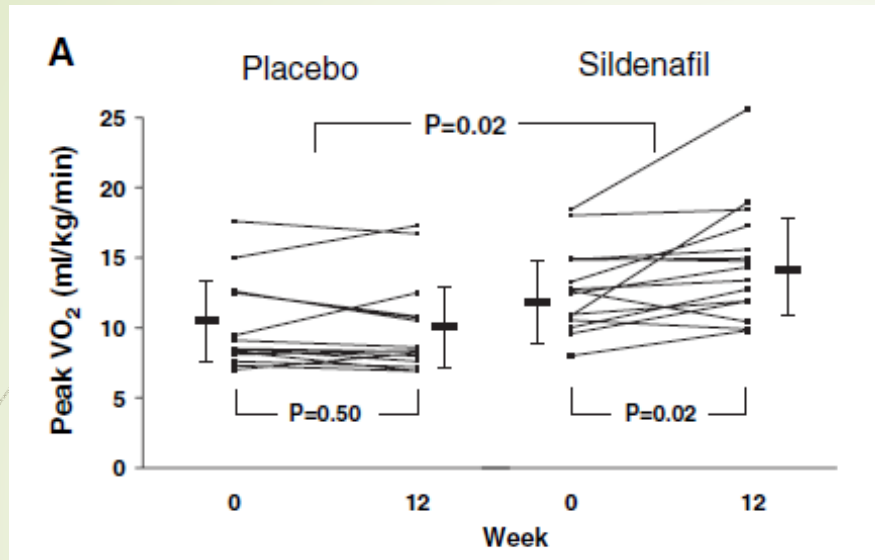
RELAX çalışması

Sildenafil-Plasebo

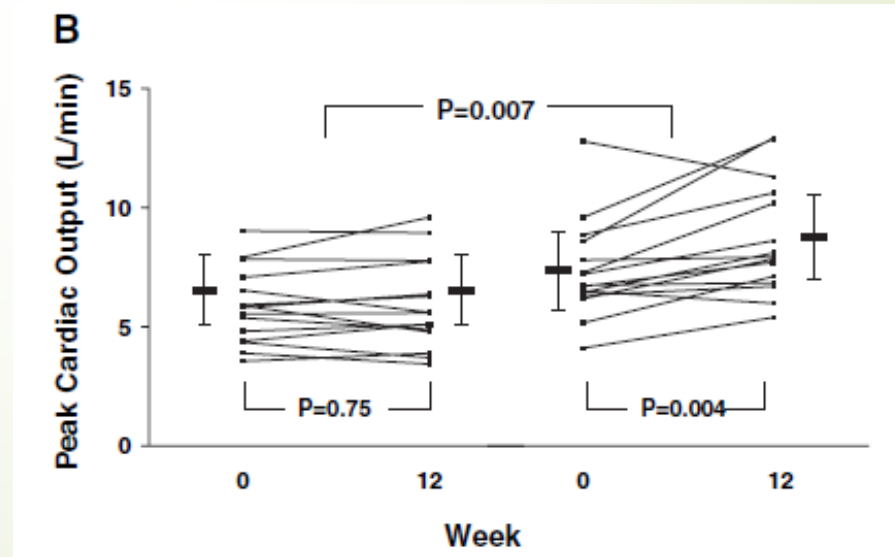
Korunmuş EF'li (\geq %50) 216 semptomatik (II-IV) KY hastası alındı

Primer sonlanım: 24. hafta sonunda Δ Pik VO₂





Düşük EF'li KY hastalarında Sildenafil



SilHF alışması

- ✓ Sildenafil-Plasebo
- ✓ Düşük EF'li (< %40) tahmini 210 semptomatik (II-III) ve pulmoner HT'lu (SPAB>40 mmHg) KY hastası alınacak.
- ✓ Çalışma sildenafilin bu hasta grubunda tolerans, güvenlik ve etkinliğini araştırmak için pilot olarak planlandı.
- ✓ Haziran 2016'da bitecek

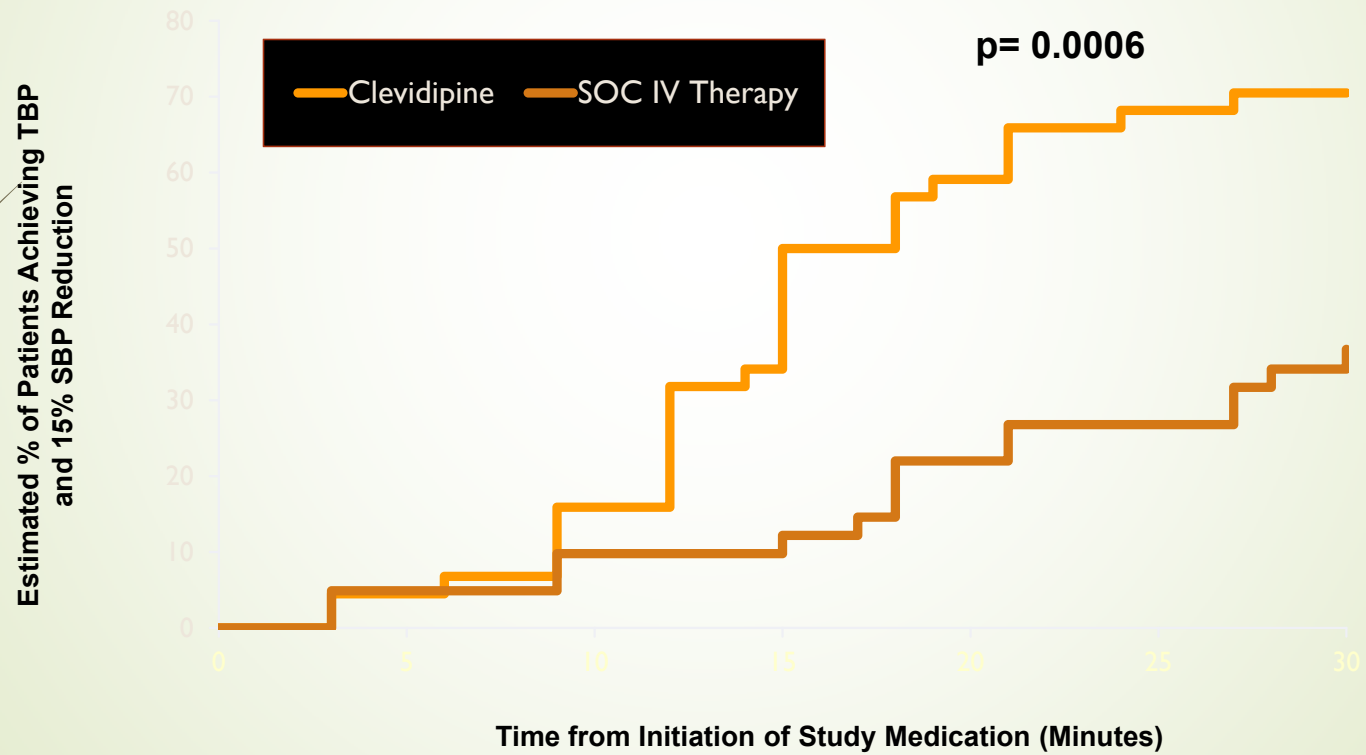
Clevidipine (Pronto alışması)

- Clevidipin hızlı etkili arteriyel selektif IV kalsiyum kanal blokeri
- Hipertansif AKY hastalarında IV clevidipinin etkinliğini ve güvenliğini standart tedavi ile karşılaştırmak.
- Hedef kan basıncı olarak; prezentasyon SKB'nı %15-30 azaltmak alındı.
- Standart gruptaki çoğu hastanın (%86.8) vazodilatatör ilacı;
 - Nitroglycerin (56.6%)
 - Nicardipine (30.2%)
- Standart gruptaki %13.2 hasta
 - IV ISDN (4), hydralazine (1), diltiazem (1), SNP (1)

**Ortalama tedaviye başlama süresi
(Kapı-randomizasyon)
CLV; 2.8 saat (2.2-3.8)
Standart; 2.6 saat (1.8-3.6)**

Primary Endpoint

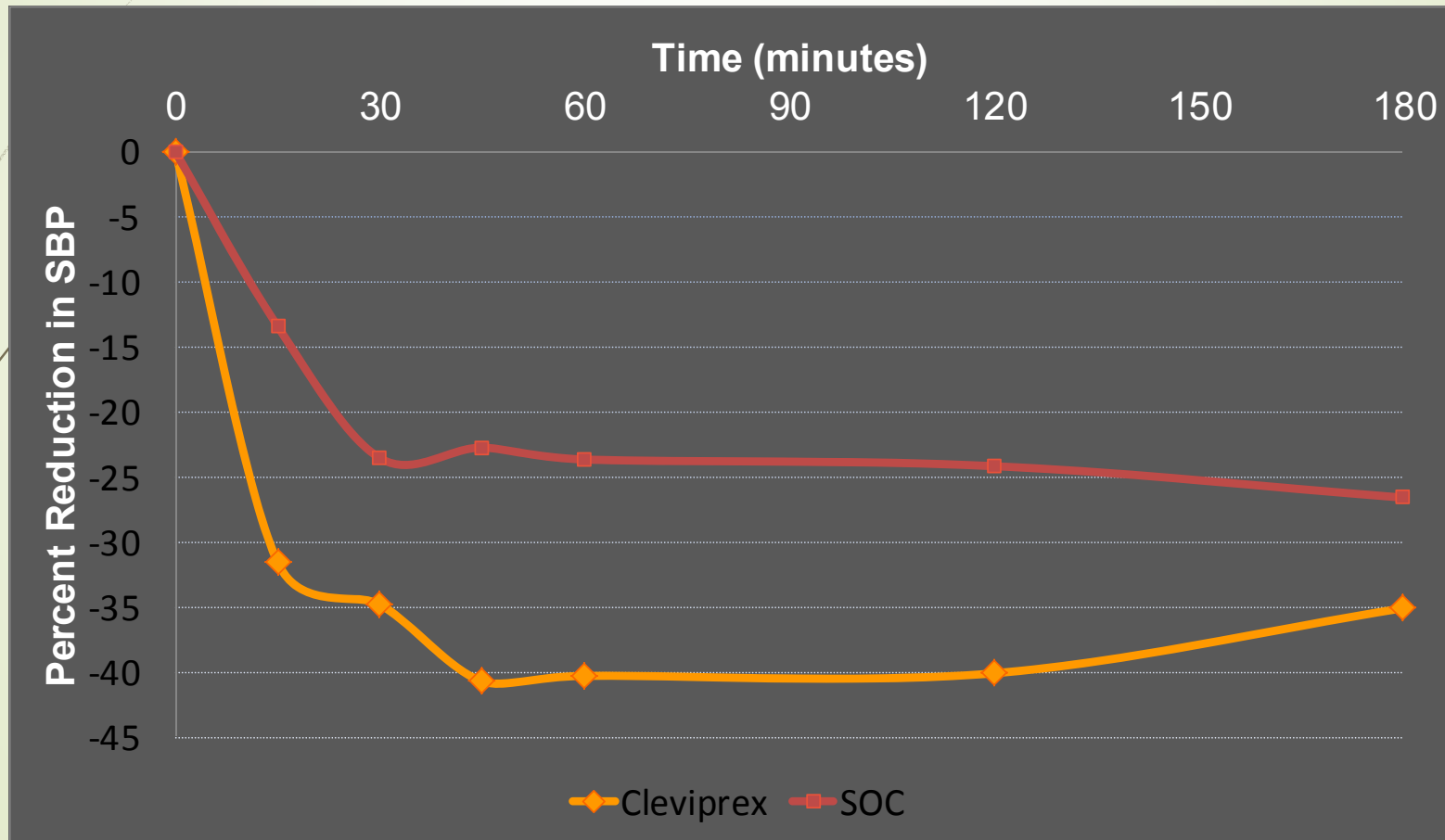
- SBP control in 30 minutes (mITT)
(time to target AND 15% SBP reduction)



Peacock WF et al. Am Heart J 2014;167(4):529-36

Early BP Reduction

Mean Change from Baseline in SBP (mITT)



Peacock WF et al. Am Heart J 2014;167(4):529-36

Clevidipin-Özet

- Clevidipin etkili ve hızlı kan basıncı düşüşü sağlar
- VAS skoru ile değerlendirilen dispnede çok hızlı düzelme sağlar.