

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNDE KARVEDİLOL KULLANIMININ GÜVENLİK, ETKİNLİK VE TOLERABİLİTESİNİN İZLENDİĞİ FARMAKOEPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMA

(A Pharmacoepidemiological Study to Follow Safety, Efficiency and Tolerability of
Carvedilol Use in Congestive Heart Failure)

Behzat Yılsen*, Sibel Yanmaz Akın*, Zeynep Ermiş Karaali*, Meral Taşan*,
Cenk Emre Meral*, Onur Kırkırlar*, Taner Alioğlu*, Mehmet Kendir*

Özet

Amaç: Kalp yetersizliği, bir kardiyak fonksiyon anormalliğinin, kalbin metabolizasyon yapan dokuların gereksinmelerini karşılayacak yeterli kanı pompalayamamasının sorumlu olduğu patofizyolojik bir durum olarak tanımlanır. Çalışmamızda, önemli bir sağlık problemi olan bu hastalığın tedavisinde güncel bir yer edinen üçüncü jenerasyon beta blokerlerden karvedilol'ün klinik etkinliğini tartışmak istedik.

Materyal ve Method: Çalışmamıza 01-11,2004 tarihleri arasında hastanemiz I Dahiliye polikliniğine/servisine ayakta veya yatarak başvuran iskemik/noniskemik kalp yetmezliği olan 37 hasta dahil edildi. Hastaların %73'ü erkek, %27'si kadın ve yaş ortalamaları $63,9 \pm 12,3$ idi. Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Kronik kalp yetmezliği, uygun klasik tedaviye rağmen en az 2 aydır istirahatte veya minimum egzersizde dispne ya da yorgunluk ve sol ejeksiyon fraksiyonunun %45'ten küçük olması olarak tanımlandı. Hastalarda başlama noktasında ekokardiyografi yapılarak karvedilol başlandı. Hastalar 4., 8. ve 12. haftalarda kontrole çağrılarak fizik muayeneleri tekrarlandı. Kalp yetersizliği semptom ve bulguları ile ilacın advers etki oluşturup oluşturmadığı ve tedavi başlangıcından beri memnuniyet dereceleri sorgulandı. Hastaların ekokardiyografik tetkikleri 12. hafta sonunda tekrarlandı.

Bulgular: Çalışmamızın sonunda karvedilol'ün uyum, tolerabilite, klinik iyileşme ve hasta memnuniyeti açısından olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Ayrıca kalp yetersizliğinin subjektif ve objektif semptomlarında belirgin düzelme oluşturmuştur. Bu değerlendirmeler klinik yanıtı desteklerken, hastalarımıza uyguladığımız ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun anlamlı artması ile bu olumlu sonuçlar laboratuvar değerlendirmelerine de yansımıştır.

Sonuç: Karvedilol, kalbi pek çok yönden korur ve kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde mortaliteyi anlamlı oranda azaltır. EF'de ve hastaneye yatışta doza bağımlı iyileşme sağlar. Diğer beta blokerlerden farklı olarak, karvedilol tedavisi ile terapötik doza erken dönemde ulaşılır, düşük dozlarda bile sağkalıma etkisi vardır.

Anahtar Kelimeler: Kalp Yetmezliği, Karvedilol

Summary

Aim: Heart failure is defined as the pathophysiological state in which abnormal cardiac function is responsible for failure of the heart to pump blood at a rate commensurate with the requirements of the metabolizing tissues. With this study, we would like to discuss the clinical efficiency of carvedilol, which is one of the third generation beta blockers, in the treatment of this disease which presents itself as an important health problem.

Material and Method: Suffering from ischemic or non-ischemic heart failure, 37 patients who applied to the first polyclinic for internal medicine in our hospital on outpatient or hospital-in patient basis between January-November, 2004 have been included in our study. 73% of these patients are male, 27% are female and their ages vary between $63,9 \pm 12,3$. All the patients' detailed anamnesis were collected and they were physically examined. Chronic Heart failure has been defined as the dyspnea or fatigue and left ejection fraction lower than 45% at a two-month rest and at a minimum exercise or exertion despite the proper classic treatment. At the beginning, echocardiography was performed on the patients and then they were started with carvedilol. Calling the patients on the 4th, 8th and 12th weeks, they were physically examined again. A possible adverse effect of the medicine for the symptoms and findings of heart failure was questioned, and the patients' satisfaction of the medicine was measured. At the end of the 12th week, the patients were performed echocardiography again.

Findings: At the end of our study, we have observed that carvedilol has positive effects in terms of adaptation, tolerability, clinic recuperation and patients's satisfaction. In addition to this, Carvedilol has made noticable improvements in subjective and objective symptoms of heart failure. While these evaluations support the clinic response, the meaningful increase in ejection fraction according to the echocardiography performed on our patients also shows that these positive results have been reflected in laboratory evaluations.

The result: Carvedilol protects heart in many ways and reduces the mortality rate in all phases of heart failure. It provides dose based recuperation in Ejection fraction and in hospitalization. As different from other beta blockers, Carvedilol treatment helps reach therapeutic dose earlier, and even a low dose of Carvedilol increases mortality.

Key Words: Heart failure, carvedilol

GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetmezliği, yeterli venöz dönüş karşın kalbin, istirahat ve egzersiz sırasında dokuların metabolik gereksinimlerini karşılayacak kadar kanı pompalayamamasıdır. Konjestif kalp yetmezliği de kronik kalp yetmezliği tablosunda sıvı tutulması ve ödemin birlikte bulunmasıdır ⁽¹⁾.

Toplumda kalp yetmezliği prevalansı %0.4-%2 arasında değişmektedir. Teşhis ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, bu hastalık dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir. 1990'da 65 yaşın üzerindeki hastalar için hastanede en sık yatış nedeni kalp yetmezliği olurken, gözlenen sıklık 1970'dekine göre üç kez artış göstermiştir. Ayrıca 55 yaşın üzerindeki hasta sayısında da belirgin bir artış olmuştur. Kalp yetmezliği yıllık yaklaşık 500.000 hastane başvurusu ile 5 milyon hastane yatış gününün başlıca nedenidir. Hastalığa yol açan, ortaya çıkışını hızlandıran ve gidişini etkileyen faktörlerin iyi tanınması, etyoloji ve patofizyolojisinin iyi kavranması, miyokard yetmezliğine neden olan hemodinamik ve yapısal bozuklukların tam belirlenmesi, erken tanı ve etkili tedavisine yardım eder. Morbidite ve tedavi masraflarını azaltır, yaşam süresini uzatır. Kronik kalp yetmezliğinde artan kardiyak adrenerejik etki miyokard rezervinin tükenmesine ve kalp yetmezliğinin karakteristik özelliği olan sol ventrikül (LV) disfonksiyonuna yol açar ⁽²⁾.

Karvedilol, non-selektif bir beta-blokerdir ve yakın zamandaki klinik çalışmalarda mortalitede açıkça bir azalma sağladığı gösterilmiş olan tek beta-blokerdir. Bu çalışma, karvedilolün kalp yetmezliğinde reçetelenmesine dair kanıtları ve bunun, beta-bloker sınıfı bir etki olduğuna dair tartışılabilir kanıtları incelemektedir ^(3,4).

MATERYAL ve METOT

Çalışmamıza 01-11,2004 tarihleri arasında hastanemiz I Dahiliye polikliniğine/servisine ayakta veya yatarak başvuran iskemik/noniskemik kalp yetmezliği olan 37 hasta dahil edildi. Öncesinde kalp yetmezliği tanısı ile tedavi alan hastalarda aynı prosedüre dahil edildi. Hastaların %73'ü erkek, %27'si kadın ve yaş ortalamaları $63,9 \pm 12,3$ idi. Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Kronik kalp yetmezliği, uygun klasik tedaviye rağmen en az 2 aydır istirahat ve minimum egzersizde dispne ya da yorgunluk ve sol ejeksiyon fraksiyonunun %45'ten küçük olması olarak tanımlandı. Bu tedaviler, diüretik (klinik övolemiye ulaşacak şekilde ayarlanmış doz), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör antagonisti idi. "Klinik övolemi" ral ve asit olmaması ve minimum periferik ödemden fazlasının bulunmaması, varsa bile kardiyak olmayan nedeni olması şeklinde yorumlandı. Dijitaler, nitratlar, hidralazin, spiranolakton ve amiodaron ile tedaviye izin verildi. Yoğun bakım ya da sürekli yataklı bakım gerektirmeyecek akut kardiyak veya kardiyak olmayan hastalık olmaması şartı ile hastanede yatan hastalarda çalışmaya katılabilir. Hastaların kalp yetmezliği düzeltilmemiş primer kapak hastalığı ya da geri dönüşlü kardiyomiyopati formuna bağlı, kalp nakli geçirmiş veya geçirme olasılığı var, şiddetli pulmoner, renal, ya da hepatik hastalık mevcudiyeti ve beta-bloker tedavisi için kesin kontrendikasyon varsa bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastaların vital bulguları, fizik muayene bulguları, eşlik eden hastalık ve kullandığı ilaçları sorgulanarak kayıt edildi. Hastalarda başlama noktasında ekokardiyografi yapılarak karvedilol başlandı. Hastalar 4., 8. ve 12. haftalarda kontrole çağrılarak fizik muayeneleri tekrarlandı. Kalp yetersizliği semptom ve bulguları ile ilacın advers etki oluşturup oluşturmadığı ve tedavi başlangıcından beri memnuniyet dereceleri sorgulandı. Hastaların

ekokardiyografik tetkikleri 12. hafta sonunda tekrarlandı. Ekokardiyografi, konusunda uzman tek bir kardiyolog tarafından yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler Student-t testi uygulanarak yapıldı. Hasta memnuniyetinin anlamlılığında ise ki-kare testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmamıza iskemik/noniskemik kalp yetmezliği olan 37 hasta dahil edildi. Öncesinde kalp yetmezliği tanısı ile tedavi alan hastalar da aynı prosedüre dahil edildi. Hastaların %73'ü erkek, %27'si kadın ve yaş ortalamaları $63,9 \pm 12,3$ idi. Hastaların, başvuru esnasındaki sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız değerleri ile 1.,2.,3. vizitlerdeki değerleri arasında, ileri derecede anlamlı düzelme görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların SKB, DKB ve nabız deŖerleri

	GeliŖ	1.vizit	2.vizit	3.vizit	p
SKB	135,68± 24,78	127,57±21,78	120,68±15,10	115,95±13,2	<0,005
DKB	80,541±0,79	76,621±0,41	72,378±,95	70,0±7,07	<0,005
Nabız	87,03±10,31	81,08±8,75	76,62±6,67	72,43±5,37	<0,005

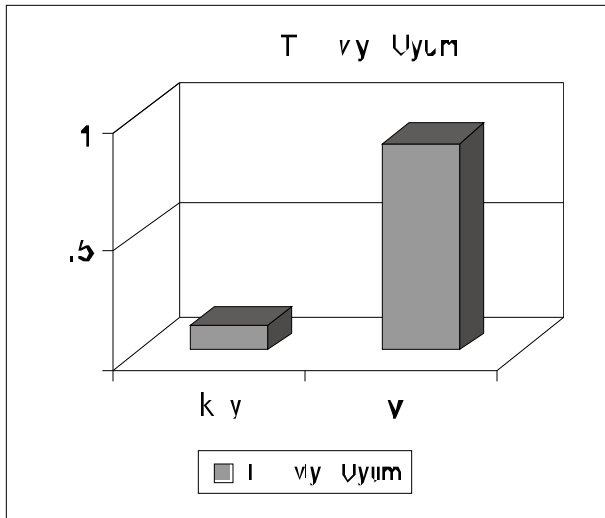
Hastaların başvuru esnasında ve üçüncü ayda tekrar edilen ekokardiyografilerinde ejeksiyon fraksiyonu (EF), interventriküler septum (İVS) ve posterior duvar kalınlıkları (PW) ölçüldü. EF'de anlamlı düzelme görölürken, İVS ve PW'de anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların EF, İVS, PW deŖerleri

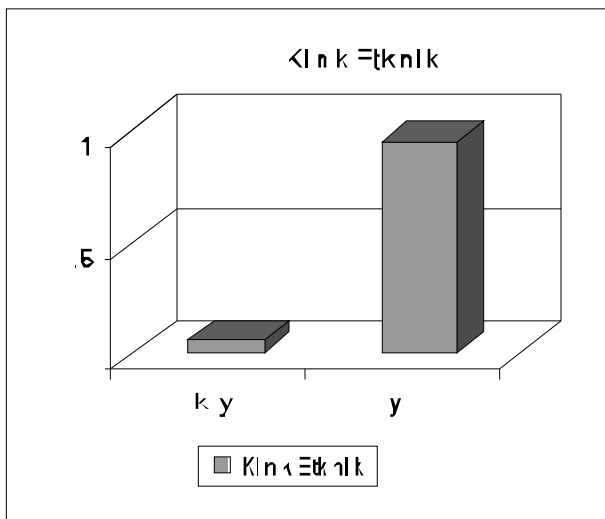
	Başvuru	3. ay	p
EF	37,9±11,73	41,27±11,92	<0,005
İVS	1,19±0,17	1,20±0,17	0,666
PW	1,15±0,17	1,14±0,18	0,666

Hastaların başvuru esnasındaki halsizlik, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi subjektif Ŗikayetleri ve periferik ödem, çarpıntı, NYHA değerleri karvedilol sonrasında anlamlı olarak düzeldi İlacın tolerabilitesi, klinik etkinliği ve tedaviye uyumu iyiydi. (Grafik 1,2,3).

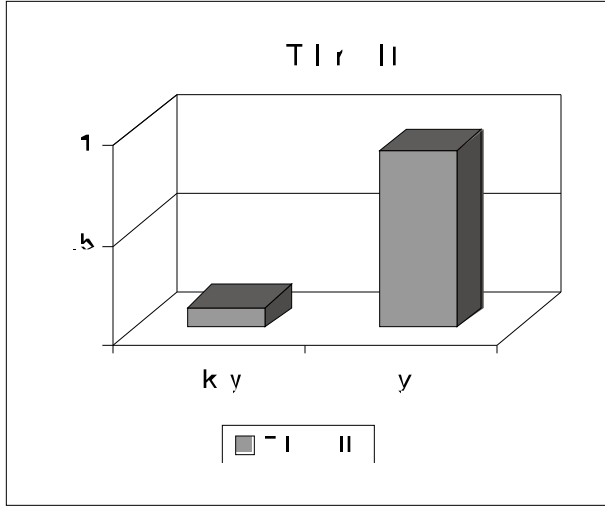
Grafik 1.



Grafik 2.



Grafik 3.



TARTIŞMA

Oldukça yaygın, önemli ve artan bir sağlık sorunu olan kalp yetersizliğinin önemi esas kardiovasküler problemler olarak, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonun göz önüne alındığı bir dönemde, büyük ölçüde fark edilmeden geçilmiştir. Başlıca etiyolojik faktörleri olan bu hastalıkların tedavilerindeki başarılı gelişmelere rağmen, kalp yetmezliği insidansı azalmamış ve giderek daha çok kaygı duyulan bir sendrom haline gelmiştir. Toplumda yaşlıların oranı arttıkça sıklık ve yaygınlığı artmaktadır. Miyokard infarktüsündeki sağkalım oranı artarken kardiyak fonksiyonların sınırlılığı nedeniyle kalp yetmezliği olan insanların sayısı çoğalmaktadır. İnfarktüstən kurtulan bir çok kişi kronik kalp yetmezliği aşamasına ulaşmaktadır.

Biz çalışmamızda, önemli bir sağlık problemi olan bu hastalığın tedavisinde güncel bir yer edinen üçüncü jenerasyon beta blokerlerden karvedilol'ün klinik etkinliğini tartışmak istedik. Sonuçlarımız göstermiştir ki karvedilol uyum, tolerabilite, klinik iyileşme ve hasta memnuniyeti açısından olumlu sonuçlar vermiştir. Ayrıca kalp yetersizliğinin subjektif ve objektif semptomlarında belirgin düzelme oluşturmuştur. Bu değerlendirmeler klinik yanıtı desteklerken, hastalarımıza uyguladığımız ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun anlamlı artması ile bu olumlu sonuçlar laboratuvar değerlendirmelerine de yansımıştır.

İlk olarak 1975 yılında, Waagstein ve arkadaşları, beta blokerlerin dilate kardiyomyopatilerde faydalı olduğunu 7 hasta üzerinde göstererek beta blokerler üzerine dikkati çekmişlerdir. Alprinolol yada praktolol ile tedavi edilen hastaların 5 ay içerisinde fonksiyonel kapasitelerinde artış olmuş ve kalp boyutlarında küçülme meydana gelmiştir. Bunu izleyen yıllarda daha geniş bir grupta yapılan bir çalışmada hastaların EF'lerinde %33'ten %42'ye varan ve istatistiksel olarak anlamlı olan bir düzelme ile birlikte hastaların aynı zamanda fonksiyonel kapasitelerinde de bir artış meydana geldiği gözlenmiştir ^(5,6).

Kalp yetmezliğinde, uzun vadeli beta adrenerjik blokaj ile olan klinik deneyim yakın zamanda karvedilol üzerinde odaklanmıştır. Karvedilol, nonselektif beta adrenerjik blokajın yanında alfa adrenerjik blokaja bağlı hafif vazodilatör etkiye ve ilave olarak antioksidan

özelliklere sahiptir ^(7,8). Karvedilolün kardiyovasküler sebeplere bağlı mortalite ve hospitalizasyon üzerinde ki olumlu etkileri 4 çift-kör plasebo kontrollü çalışmadaki 1094 KKY hastasında gösterilmiştir. Toplam 6 aylık mortalite plasebo grubunda %7,8 iken, karvedilol alan grupta %3,2 idi ve %65 azalma mevcuttu. Hospitalizasyon riski %19,6'ya karşılık 514,1 olup %27 azalma vardı. Kalp yetmezliği olan ve karvedilol alan hastalarda yetmezlikteki ilerleme anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuş ⁽⁹⁾. Bir başka çalışmada ise idyopatik ve iskemik dilate kardiyomyopatiye bağlı ciddi KKY olan ve dijital lopp diüretikleri ve ACE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar 6 aylık karvedilol uygulaması ile önemli bir iyileşme göstermişlerdir. EF %17'den %27'ye artarken, NYHA sınıflamasında fonksiyonel klas 2,8'den 1,9'a inmiştir. Bu sonuç, idyopatik dilate kardiyomyopati hastalarda uzun vadeli karvedilol uygulaması yapan Mehra ve arkadaşlarının sonuçlarını teyid etmiştir ⁽¹⁰⁾. Bizim çalışmamızda da EF hastalarda başvuru esnasında %37,9 iken tedaviye karvedilol eklendikten sonra %41,2'ye yükselmiştir. Bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı şekilde hastalarımızın fonksiyonel kapasitelerinde (NYHA dereceleri açısından) istatistiksel anlamlı düzelme görülmüştür.

Avustralya-Yeni Zelanda kalp yetmezliği çalışma grubu, 6 aylık karvedilol tedavisi sonrasında iskemik kardiyomyopati hastalarda EF değerinin %5,2 arttığı ancak çalışmamızdan farklı olarak semptomların anlamlı derecede değişmediğini bulmuşlardır. Ayrıca 442 hastadan sadece 27'si karvedilolü tolere edememiştir ⁽¹¹⁾. Bizim çalışmamızda hasta sayısı az olmakla birlikte ilacı tolere edemeyen hasta olmamış ve çok iyi tolerabilite izlenmiştir.

Packer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, klinik olarak övolemik olan ve EF'si %25'ten az olan dinlenmede ya da minimum egzersizde kalp yetmezliği semptomları bulunan 2289 hasta değerlendirilmiştir. Çift kör olarak ortalama 10,4 ayda 1133 hasta plasebo ve 1156 hastada karvedilol tedavisine randomize edilmiştir. Bu dönem esnasında standart kalp yetmezliği tedavisi sürdürülmüştür. Çalışma sonunda plasebo grubunda 190 ölüm, karvedilol grubunda 130 ölüm görülmüştür. Bu farklılık karvedilol ile kombine ölüm yada hastaneye yatış riskinde %24'lük bir azalmayı yansıtmıştır. Aynı çalışmacının başka bir çalışmasında EF, %22'lerden %31'e çıkmış ve plaseboya göre istatistiksel anlamlı düzelme görülmüştür. Çalışmamızla benzer şekilde skorlanan klinik yanıtta belirgin düzelme saptanmıştır ^(12,13).

MOCHA çalışmasında, karvedilol, plasebo grubu ile birlikte randomize edilen 4 hasta grubunu çalışılmış, ilacın mortaliteye olan etkisinin 2x6,25 mg'da başladığını, EF'nin en fazla 2x25 mg'da olmak üzere tüm karvedilol gruplarında belirgin olarak düzeldiğini göstermiştir ⁽¹⁴⁾. MOCHA çalışmasında ilaç 2x6,25 dozunda başlanırken, biz hastalarımıza 2x3,125 mg başladık.

COLA çalışmasında 800 hastanın katıldığı çalışma grubunda karvedilol %88 oranında iyi tolere edilmiştir. Aynı çalışmada, yüksek risk taşıyan grupta (KOA, diabet, astım vs.) tolerasyon düzeyinin %80-85 oranında olduğu gözlenmiştir ⁽¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda da yüksek ve düşük hasta grubunda hastaların hepsinin ilacı iyi tolere ettiği gözlenmiştir.

Tüm bu çalışmalar göstermiştir ki karvedilol, kalbi pek çok yönden korur ve kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde mortaliteyi anlamlı oranda azaltır. EF'de ve hastaneye yatışta doza bağımlı iyileşme sağlar. Diğer beta blokerlerden farklı olarak, karvedilol tedavisi ile terapötik doza erken dönemde ulaşılır, düşük dozlarda bile sağkalıma etkisi vardır. Kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde iyi tolere edilir. 6,25 mg dozundaki plaseboya eşdeğer tolerabilitesi ilaca başlama dönemini kolaylaştırır.

Çalışmamızda karvedilol tüm hastalarda iyi tolere edilmiştir, karvedilol için önerilen doz titrasyonuna hastalarda belirgin uyum gözlenmiş ve yan etki rapor edilmemiştir. Hastaların ilaca yönelik subjektif memnuniyetlerini içeren sorgu formumuzda 3. ziyaret sonrasında ilaçtan tüm hastalar memnun kalmışlardır. Eşlik eden hastalıklar açısından hipertansiyon ve iskemik kalp

hastalığı olan hastalarımızda ek klinik faydalar gözlenmiştir. Astım, diabet gibi eşlik eden hastalıkları barındıran hasta grubumuzda bu hastalıklara dair anlamlı kabul edilebilecek kötüleşme görülmemiştir.

Hastalarımızın fonksiyonel kapasite skorlamasında başvuru sırasında önemli bir kesimi oluşturan NYHA III ve IV hastalarında 3. vizit sonrasında daha iyi fonksiyonel kapasite skorları elde edilmiş ve ortalama NYHA skorları grafikte sola kaymış ve de bu klinik düzelme ile korele bulunmuştur.

Ancak çalışmamız, sınırlı hasta sayısı ve sınırlı sürede yapılmıştır. Vaka sayısının ve izlem süresinin arttırılarak daha güvenilir sonuçlar alınabileceği izlenimindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:1948-50
2. Eichna LW. The George Brown memorial lecture: Circulatory congestion and heart failure. *Circulation* 1960;22:864-886
3. Cleland JGF, Swedberg K (1996) Carvedilol for heart failure, with care. *Lancet* 347:1199-201.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 ;334:1349-55.
5. Waagstein F, Hjalmarson A, Warenauskas E. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockage in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022-1036.
6. Lejemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and management of heart failure. In: The heart 9th eds. Hurst pp 745, Mc-Grawhill company, New-York, 1998.
7. Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in congestive heart failure. *Drugs* 1997;54:161-185.
8. Packer M. Effects of beta adrenergic blockage on survival of patients with chronic heart failure: *AMJ Cardiol* 1997;4(80):46L-56L.
9. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. For the US carvedilol heart failure study group. Carvedilol inhibits clinical progression in patient with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996;94:2800-2806.
10. Mehra M, Nardi M, Guibbini R. Effects of short and long term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical condition in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1678-1687.
11. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group (1997) Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 349:375-80.
12. Pfeffer MA, Stevenson LW: B-Adrenergic blockers and survival in heart failure. *N. Eng J Med* 1996; 334: 1396-1397.
13. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
14. Bristow Mr, Gilbert EM, Abraham WT. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94:2807-16.
15. Krum H, Ninio D, Macdonald P. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patient with chronic heart failure. *Heart* 2000;84(6):615-619.