

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ
HASTALARINDA KULLANILAN BETA BLOKER
DOZLARININ GÜNCEL KILAVUZLARA UYGUNLUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur YILDIRIM

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sadi GÜLEÇ

ANKARA

2018

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ
HASTALARINDA KULLANILAN BETA BLOKER
DOZLARININ GÜNCEL KILAVUZLARA UYGUNLUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur YILDIRIM

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sadi GÜLEÇ

ANKARA

2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr.Onur Yıldırım	Sınav tarihi: 30 / 07 / 2018
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Sadi Güleç	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı:” Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (DEF-KY) Hastalarında Kullanılan Beta bloker Dozlarının Güncel Kalp Yetersizliği Kılavuzlarına Uygunluğunun Değerlendirilmesi “

Tezin Niteliği: Ana Dal Uzmanlık Tezi Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: 1 2 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak

Kabulüne

Reddine

Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

Oy birliği

Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Çetin Erol

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Çağdaş Özdöl

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Yusuf Atmaca

Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

4,5 yıl önce başladığım uzmanlık eğitimimin sonuna gelmekteyim. Bu geçirdiğim süre zarfında her konuda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Çetin Erol'a ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Eralp Tutar'a teşekkürü bir borç bilirim. Tez öğrencisi olmakla gurur duyduğum, her türlü sorunda arkamda duran ve benim kahrımı çeken Prof. Dr. Sadi Güleç'e, tezimin istatistik kısmında bana yardımcı olan Uzm. Dr.Hüseyin Göksülük'e çok teşekkür ederim. Tüm bilgi ve deneyimleri ile eğitim sürecime katkı veren tüm hocalarıma bu vesile ile sevgi ve saygılarımı iletmek isterim. Ayrıca Ankara Üniversitesi Kardiyoloji ailesine katıldıktan sonra her türlü dertlerimizi ve mutluluğumuzu birlikte paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize en içten sevgilerimi sunarım.

Son olarak, tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini bir an olsun esirgemeyen aileme, hayat arkadaşım sevgili İlkiz Bilge'ye ve dünyalar güzeli kızım Yağmur İpeğe hayatımı güzelleştirdikleri için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMA DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ejeksiyon Fraksiyonu Değerine Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması.....	3
2.2. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi	4
2.3. Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi	4
2.4. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi	5
2.5. Kalp Yetersizliği Tanısı.....	9
2.6. Kalp Yetersizliği Tedavisi.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	36
6. ÖZET.....	40
7. SUMMARY	42
8. KAYNAKÇA	44
9. EKLER.....	51
Ek-1. Ek Veriler (APPENDIX)	51

SİMGELER ve KISALTMA DİZİNİ

ACC	: Amerikan Kalp Cemiyeti
ADE-İ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AHA	: Amerika Kalp Birliği
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ARNİ	: Anjiyotensin Reseptör Neprisilin İnhibitörü
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
COX-2	: Siklooksijenaz 2
DEF-KY	:Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EHRA	: Avrupa Kalp Ritm Birliği
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
H-ISDN	: Hidralazin Isosorbid Dinitrat
HT	: Hipertansiyon
İKD	: İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
KEF-KY	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
KY	: Kalp Yetersizliği
LBBB	: Sol Dal Bloku
MRA	: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar

Nt-proBNP	: N- terminal proBNP
NYHA	: New York Kalp Birliği
OEF-KY	: Orta Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
OMT	: Optimal Medikal Tedavi
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RBBB	: Sağ Dal Bloku
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
VDC	: Ventriküler Destek Cihazı



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde kullanılan β -blokerlerin başlangıç ve hedef dozları.....	2
Tablo 2. Kalp yetersizliği sınıflaması.....	3
Tablo 3. Kalp yetersizliği nedenleri	4
Tablo 4. Sol ventrikül yeniden şekillenmesi	8
Tablo 5. Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular.....	9
Tablo 6. Kalp yetersizliğinin fonksiyonel kapasiyete göre sınıflandırılması	11
Tablo 7. Kalp yetersizliğinin yapısal anormallik ve semptomların varlığına göre sınıflandırılması.....	12
Tablo 8. Kalp yetersizliğinde β -bloker çalışmaları	16
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri.....	30
Tablo 10. Hastalara kalp yetersizliği nedeniyle uygulanan ilaç ve ilaç dışı tedaviler	31
Tablo 11. Düşük ve yüksek doz β -bloker kullanan hastaların karşılaştırılması.....	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalp yetersizliği patofizyolojisinde yer alan indeks olay, kompensatuvar mekanizmalar ve sol ventrikül yeniden şekillenmesi	5
Şekil 2. Frank- Starling mekanizması	6
Şekil 3. Sempatik sistem aktivasyonuna ikincil kardiyak, renal ve vasküler değişiklikler	7
Şekil 4. Kalp yetersizliğinde renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu	7
Şekil 5. Avrupa 2016 kılavuzuna göre kalp yetersizliği şüphesi olan hastalar için tanı algoritması	10
Şekil 6. β -blokerlerde hedef doza ulaşım oranları	32
Şekil 7. Farklı β -blokerlerin düşük ve yüksek doz kullanım oranları.....	33
Şekil 8. Metoprolol süksinat doz dağılımı	33
Şekil 9. Karvedilol doz dağılımı	34
Şekil 10. Kalp hızına göre β -bloker doz tercihi	35

1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), kalbin doku ve organlara ihtiyaç duydukları kanı gnderememesi sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. Yaşlanan nüfusla birlikte görölme sıklığı dünya genelinde artış göstermekte olup yakın zaman önce yapılan HAPPY (**H**eart **f**Ailure **P**revelance and **P**redictors in Turke**Y**) alışması verilerine göre Türkiye’de 2 milyonun üzerinde KY hastası bulunmaktadır (1). Doğal seyrine bırakıldığında KY hastalarının yaşam beklentisi bir çok kanser türünden daha düşüktür (2). Önceleri KY’nin sadece kalbin kasılma gücündeki azalma sonucu meydana geldiği düşünülürken yapılan yeni araştırmalar kasılma gücü tamamen normal olan hastalarda da KY tablosunun gelişebildiğini göstermiştir. Günümüzde KY sınıflaması yapılırken sol ventrikül sistolik fonksiyonu göstergelerinden olan ejeksiyon fraksiyonu (EF) parametresi referans alınmaktadır. Sol ventrikül EF’si %40’ın altında ise bu hastalara düşük EF’li KY denilmekte; sol ventrikül EF’si %50 ve üzerinde olan hastalar için ise korunmuş EF’li KY ismi kullanılmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu değeri %40-49 arasında olan hastalar ise bir ara grup olarak ele alınmaktadır (3).

Düşük EF’li KY hastalarında uygun yaşam biçimi değişiklikleri, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri ve beta (β) blokerler yaşam süresini uzatma anlamında tedavinin temelini oluşurmaktadır (4-11). Genellikle ileri evredeki hastaların tedavisinde uygulanan implante edilebilir kardiyak defibrilatör, resenkronizasyon tedavisi ve sol ventrikül destek cihazı yerleşimi gibi işlemler de mortalite azalması sağlamışlardır (12, 13). Terminal dönem hastalarda ise kalp nakli yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (14).

Kalp yetersizliğinin (tezin kalan kısmında sadece KY ifadesi görüldüğünde bunun düşük EF'li KY olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır) medikal tedavisinde yaşam süresini uzatan ilaçlardan biri olan β -bloker'ler ile yapılan çalışmalar bu ilaçlardan optimal faydanın elde edilebilmesi için kullanıldıkları dozun büyük önem taşıdığını, hastaya sadece β -bloker başlamış olmanın istenen mortalite faydasına ulaşmak için yeterli olmayacağını göstermektedir (15). Güncel Avrupa KY tedavi kılavuzu (3) bu durumun altını çizerek her β -bloker grubu için maksimum faydanın elde edileceği hedef dozları hekimlerin dikkatine sunmuştur (tablo 1). Kılavuz önerisi açık olmasına rağmen klinik pratikte tercih edilen β -bloker dozlarının önerilenin altında kaldığına dair değişik ülkelerden yapılan yayınlar bulunmaktadır (16-18).

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde kullanılan β -blokerlerin başlangıç ve hedef dozları

	Başlangıç dozu	Hedef doz
<i>Bisoprolol (mg)</i>	1,25	10
<i>Karvedilol (mg)</i>	6,25	50
<i>Metoprolol süksinat (mg)</i>	12,5-25	200
<i>Nebivolol (mg)</i>	1,25	10

Çalışmamızın amacı KY tanısıyla tedavi gören hastalarda β -bloker kullanımını mercek altına alarak hayati önem taşıyan bu ilaç grubunun kardiyoloji hekimleri tarafından endikasyonu olan hastalarda gereken dozda kullanılıp kullanılmadığını test etmektir. Uygun dozda kullanılmayan hastalarda dozun neden düşük tutulduğunu anlayabilmek için varsa belirleyici faktörleri bulmak da diğer bir araştırma amacımızdır.

Bu çalışma sonucunda eğer β -bloker tedavisini uygun dozda kullanmadığımız şeklinde bir sonuca ulaşırsa bunun öncelikle bilimsel bir yayın olarak paylaşılması, ardından optimal doz kullanım oranını artırmak için neler yapılabileceği konusunun tartışmaya açılması hedeflenmektedir. Bu şekilde KY hastalarının tedavisine katkı sağlanabileceği umut edilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ejeksiyon Fraksiyonu Değerine Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması

Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (European Society of Cardiology) 2016 yılında yayımlanan güncel kılavuzu sol ventrikül EF değerini referans alarak KY'yi üç ana sınıfa ayırmıştır. Buna göre EF'si < %40 olup, KY'ye ait klinik belirti ve bulguları olan hastalar düşük EF'li KY (DEF-KY) olarak adlandırılmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu \geq %50 olup, ekokardiyografi bulguları ve kan biyo-belirteçleri ile KY'nin klinik belirti ve/veya bulgularını taşıyan hastalar korunmuş EF'li KY (KEF-KY); bu gruba benzer özelliklere sahip olmasına karşın EF'si %40-49 arasında olan hasta grubu ise orta EF'li KY (OEF-KY) ismini almıştır (tablo 2).

Tablo 2. Kalp yetersizliği sınıflaması

	DEF-KY	OEF-KY	KEF-KY
Kriterler			
1. Belirti ve/veya Bulgular	+	+	+
2. Ejeksiyon fraksiyonu (%)	< %40	% 40-49	\geq %50
3. Yükselmiş natriüretik peptit düzeyleri (pg/ml)		BNP > 35 NT-proBNP > 135	BNP > 35 NT-proBNP > 135
4. Yapısal kalp hastalığı (SVH ve/veya SAG) veya diyastolik disfonksiyondan en az biri		+	+

BNP: Beyin natriüretik peptit, DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, NT-proBNP: N- terminal beyin natriüretik peptit, OEF-KY : Orta ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, SAG: Sol atrial genişleme, SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

2.2. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

Kalbin yapı ve fonksiyonunu etkileyen her türlü faktör KY'ye yol açabilir. Koroner arter hastalığı endüstrileşmiş ülkelerde KY'nin en sık sebebi olmaya devam etmektedir. KY nedenleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kalp yetersizliği nedenleri

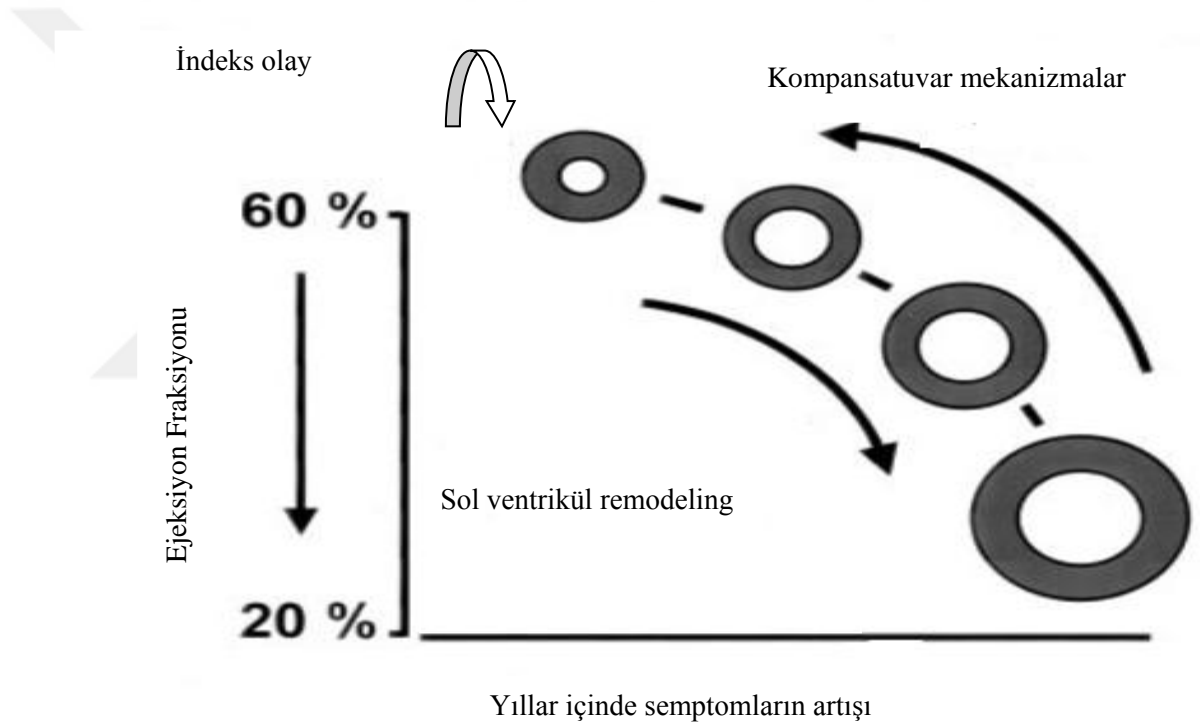
Miyokardiyal hastalıklar Koroner Arter Hastalığı (<i>Miyokard İnfarktüsü, miyokard iskemisi</i>) Kronik Basınç Yüklenmesi (<i>Hipertansiyon, obstrüktif kapak hastalıkları</i>) Kronik Hacim Yüklenmesi (<i>Regürģitan kapak hastalıkları, soldan-sağa şant, kalp dışı şantlar</i>) İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati (<i>Ailesel veya genetik bozukluklar, infiltratif hastalıklar, toksik veya ilaca bağlı hasar, metabolik bozukluklar, viral veya diğer infeksiyöz ajanlar</i>) Hız ve ritm bozuklukları (<i>Kronik bradi-takiaritmiler</i>) Pulmoner kalp hastalığı (<i>Kor pulmonale, pulmoner vasküler bozukluklar</i>) Yüksek debili durumlar Metabolik bozukluklar (<i>Tirotoksikoz, Beriberi</i>) Aşırı kan akımı gereksinimi (<i>Sistemik AV şantlar, kronik anemi</i>)
--

2.3. Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi

Kalp yetersizliği tüm dünyada artmakta olup, bu hastalar gelişmiş ülkelerde yetişkin popülasyonun yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. 70 yaşın üzerinde bu oran %10'lara ulaşmaktadır (19-21). Bu hasta grubunun artması ekonomik yük olarak da karşımıza çıkmakta olup, sadece ABD'de yılda 1 milyon kişi hospitalize edilmekte ve yıllık maliyet 39 milyar doları bulmaktadır. Türkiye'de yapılmış olan HAPPY çalışması dünya verilerini destekler nitelikte olup, KY prevalansı 75 yaşın üstü erkeklerde %9,8, kadınlarda ise %10,9 gözlenmiştir (1).

2.4. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi

Farklı etiyojilere sahip kalp yetersizliği progresif bir s¼reç olmakla birlikte miyokarda hasar ve fonksiyon kaybı yaratan indeks olay adı verilen bir s¼reçle başlar. İndeks olay, kalbin pompalama fonksiyonunda azalma meydana getirip Frank-Starling mekanizması, n¼rohormonal ve sitokin aktivasyonunu i¼eren kompensatuvar mekanizmaları aktif hale getirirken sol ventrik¼l yeniden şekillenme sonucu kalbin geometrik yapısı bozulur ve sonucunda karşımıza kontraktil fonksiyonu azalmış, dilate bir kalp ¼ıkar (şekil 1).



Şekil 1. Kalp yetersizliği patofizyolojisinde yer alan indeks olay, kompensatuvar mekanizmalar ve sol ventrik¼l yeniden şekillenmesi

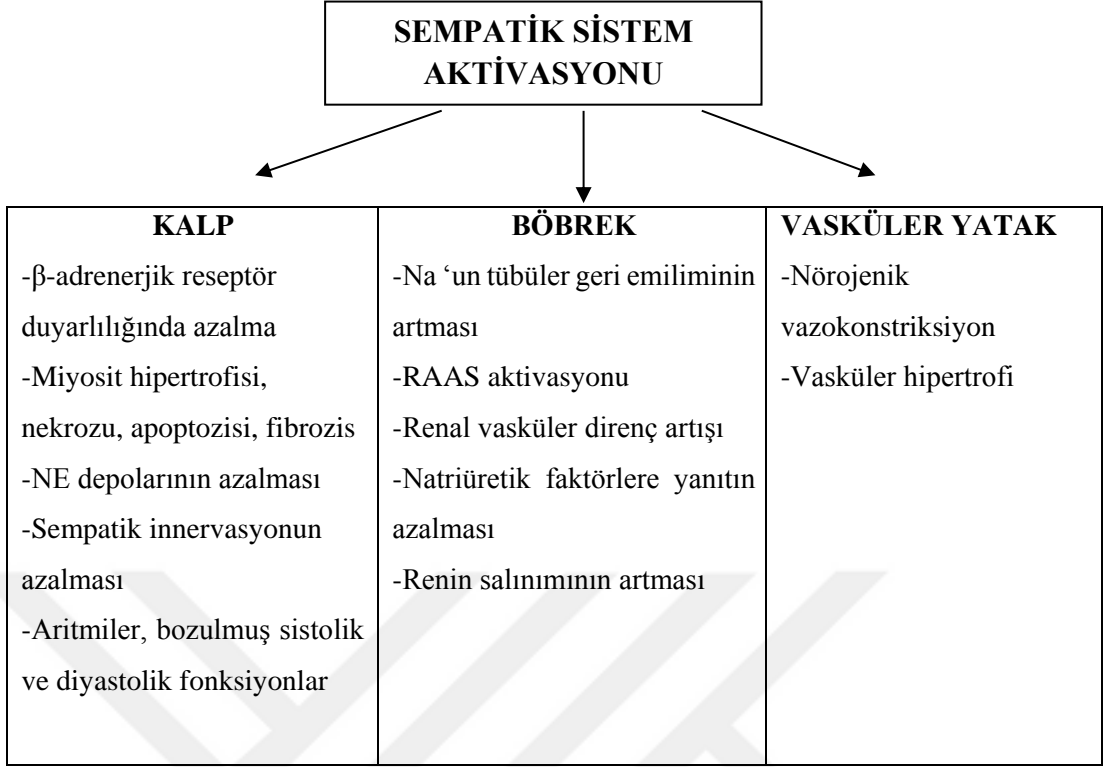
Başlangıçta faydalı g¼z¼ken, daha sonra KY'nin ilerleyişinde önemli rol oynayan kompensatuvar mekanizmalar i¼erisinde Frank-Starling mekanizması ve n¼rohormonal sistem - sitokin aktivasyonu yer alır.

Frank-Starling mekanizması kalbin uyarıya karşı ya hep ya hiç yanıtı oluşturmasıdır. Kontraktıl fonksiyonu azalan kalbe venöz dönüşün artması sonucunda sarkomer gerginliği artar ve kas liflerinin uzaması sağlanır. İlerleyen dönemlerde sarkomer uzunluk limitinin aşılması yeterli kontraksiyon oluşturamamakta ve KY'li hastalarda sol ventrikül performansı giderek düşmektedir (22) (Şekil2).



Şekil 2. Frank- Starling mekanizması

Nörohormonal sistem-sitokin yolağı irdelendiğinde, sempatik sistem aktivasyonuise kalpte β -adrenerjik desensitizasyon, miyosit hipertrofisi–apoptozis-fibrosis kaskadının tetiklenmesi, böbreklerde su-tuz tutulumunun artması, renin anjiyotensin aldosteron sistemin aktif hale gelmesi ve vasküler yatakta hipertrofi ve vazokonstriksiyona yol açarak zararlı etkilerini göstermektedir (şekil 3). Renin anjiyotensin aldosteron sistemi ise, temelde su ve tuz tutulumunu artırarak kalbin ön yükünü, vazokonstriksiyona yol açarak da kalbin ard yükünü artırır. Bu iki değişken kalbin oksijen tüketimini belirleyen önemli parametreler olup, zaten kontraktıl rezervi sınırlı olan kalp üzerinde daha da kötüleştirici etkilere yol açmaktadır (23-25) (Şekil 4).



Şekil 3. Sempatik sistem aktivasyonuna ikincil kardiyak, renal ve vasküler değişiklikler



Şekil 4. Kalp yetersizliğinde renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu

Kalp yetersizliğinin patofizyolojisinde önemli yer tutan natriüretik peptidler sempatik sistem ve renin anjiyotensin aldosteron sisteminin gösterdiklere etkilere karşı koruyucu görev üstlenirler. Tanımlanmış beş tip natriüretik peptid olmasına rağmen, KY tanı ve tedavisinde beyin natriüretik peptid (BNP) önemli yer tutmaktadır. Damar düz kasında vazodilatasyon, sempatik sinir sistemi ve RAA sisteminin miyositler üzerindeki olumsuz etkilerinin nötrlenmesi, glomerüler filtrasyon hızının artırılması gibi birçok faydalı etkilere sahip olup, KY dışında birçok durumda da natriüretik peptidlerin artış göstermeleri dezavantaj olarak sayılabilir (26).

Tüm bu kompensasyon mekanizmaları ve kalp üzerinde oluşturdukları etki sonucu KY tablosu sol ventrikül yeniden şekillenme ile son şeklini alır. Sol ventrikül yeniden şekillenme myosit biyolojisinin değişimi, miyositlere direkt hasar ve sol ventrikül geometrisinin değişimini içerir (tablo 4).

Tablo 4. Sol ventrikül yeniden şekillenmesi

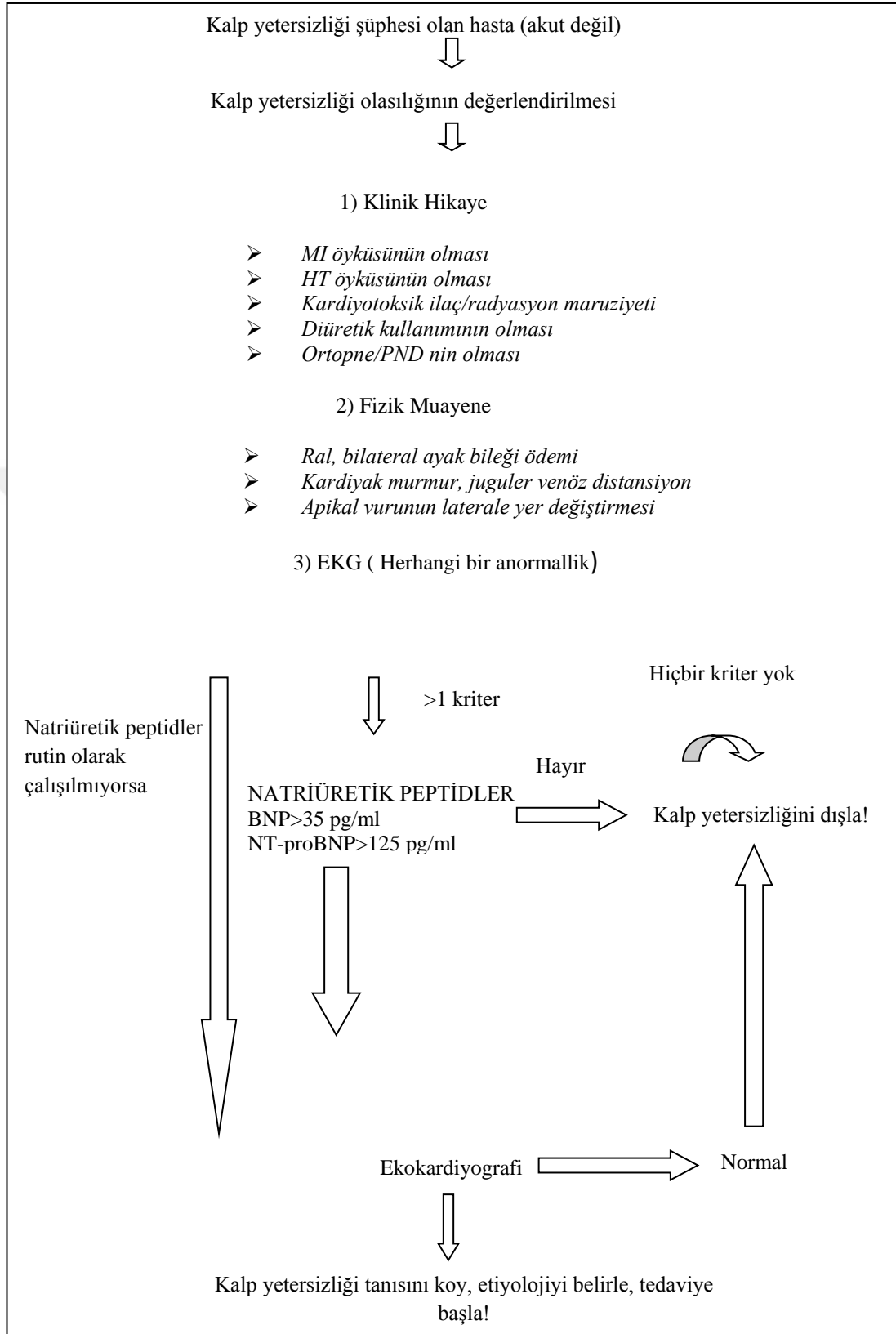
MİYOSİT BİYOLOJİSİNİN DEĞİŞİMİ <ul style="list-style-type: none">- Uyarılma-kontraksiyon eşleşmesi- Miyozin ağır zincir gen ekspresyonu- β- adrenerjik duyarsızlaşma- Hipertrofi- Miyositoliz- Hücre iskelet proteinleri
MİYOKARD DEĞİŞİKLİKLERİ <ul style="list-style-type: none">- Miyosit kaybı- Nekroz- Apoptoz- Otofaji- Hücre dışı matrikste değişimler- Matriks degradasyonu- Miyokardiyal fibrozis
SOL VENTRİKÜLER ODACIK GEOMETRİSİNDEKİ DEĞİŞİMLER <ul style="list-style-type: none">- Sol ventrikül dilatasyonu- Sol ventrikül küreselliğinde artış- Sol ventrikül duvarında incelme- Mitral kapak yetersizliği

2.5. Kalp Yetersizliği Tanısı

Hastalarda öncelikle bu tanıyı düşünmemize yol açan nedenler hastanın semptom ve bulgularıdır. Avrupa 2016 kılavuzu semptomlar açısından tipik-daha az tipik ve bulgular açısından da spesifik-daha az spesifik sınıflaması yaparak tanı kolaylığı açısından bize yardımcı olacak bilgiler vermektedir(tablo5). Kalp yetersizliği şüphesi olan bir hastada klinik hikaye, fizik muayene, EKG, BNP veya Nt-ProBNP gibi kardiyak biyo-belirteçler ve Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) bulguları bir bütün içinde değerlendirildikten sonra hastaya tanı konulur (şekil 5).

Tablo 5. Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular

BELİRTİLER	BULGULAR
TİPİK	DAHA SPESİFİK
-- Nefes darlığı -- Ortopne -- Paroksizmal gece dispnesi -- Egzersiz kapasitesinde azalma -- Yorgunluk, halsizlik, egzersiz sonrası toparlanma zamanının uzaması -- Ayak bileği şişkinliği	-- Juguler venöz basınç artışı -- Hepatojuguler reflü -- S3 (gallop ritim) -- Apikal vurunun laterale doğru yer değiştirmesi
DAHA AZ TİPİK	SPESİFİK
-- Nokturnal öksürük -- Hırıltılı solunum -- Şişkinlik hissi -- İştah kaybı -- Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) -- Depresyon -- Çarpıntı -- Baş dönmesi -- Senkop -- Bendopne	-- Kilo artışı (2 kg/ hafta) -- Kilo kaybı(ileri kalp yetersizliği) -- Kaşeksi -- Kardiyak murmur -- Periferik ödem (ayak bileği, sakral ve skrotal bölge) -- Pulmoner krepitasyonlar -- Plevral effüzyon -- Takikardi -- Düzensiz nabız -- Takipne -- Cheyne-Stokes solunumu -- Hepatomegali -- Asit -- Soğuk ekstremiteler -- Oligüri -- Dar nabız basıncı



Şekil 5. Avrupa 2016 kılavuzuna göre kalp yetersizliği şüphesi olan hastalar için tanı algoritması

KY hastaları tanı aldıktan sonra hayat tarzı değişiklikleri, diyet, su alımının kısıtlanması, çok fazla ilaç kullanma gibi hayatı zorlayıcı birçok durumla karşı karşıya kalırlar. Hastaların klinik takipte bu zorlayıcı durumlarla nasıl baş ettiğini gösteren önemli bir parametre hastanın fonksiyonel kapasitesidir. Klinisyen için hastanın takiplerinde fonksiyonel kapasitesinin iyileşmesi veya fonksiyonel kapasitede kötüleşme olmaması mutlu edicidir. Çünkü bilinmelidir ki, fonksiyonel kapasitede ne kadar sık ve hızlı kötüleşme olursa bize hastalığın iyi seyretmeyeceğini düşündürür. O yüzden hastanın her vizitte fonksiyonel kapasitesinin değerlendirilmesi bizim için önem arz eder. Bu yüzden de iki tane sınıflama klinik pratikte kullanılmak üzere dizayn edilmiştir. Bunlardan birisi New York Heart Association (NYHA) olup, hastanın semptom ve egzersiz kapasitesini temel almaktadır (tablo6). Diğer sınıflama ise, Amerika Kalp Cemiyetinin (AHA) yapmış olduğu yapısal anormallik ve semptomların varlığına yönelik sınıflamadır (tablo 7).

Tablo 6. Kalp yetersizliğinin fonksiyonel kapasiteye göre sınıflandırılması

SINIF I : Kalp hastalığı olmasına rağmen fiziksel hareket kısıtlaması yoktur. Olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.
SINIF II: Hafif hareket kısıtlaması vardır. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
SINIF III: Belirgin hareket kısıtlaması vardır. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
SINIF IV: Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar vardır. Herhangi bir fiziksel aktiviteyi takiben rahatsızlık artmaktadır.

Tablo 7. Kalp yetersizliğinin yapısal anormallik ve semptomların varlığına göre sınıflandırılması

EVRE A: Kalp yetersizliği gelişme riski yüksektir. Saptanan herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel anormallik yoktur. KY'ye ait herhangi bir bulgu veya semptom yoktur.
EVRE B: Kalp yetersizliği gelişmesi ile yakından ilişkili yapısal kalp hastalığı vardır; ancak KY'ye ait herhangi bir bulgu veya semptom yoktur.
EVRE C: Yapısal kalp hastalığı ve tıbbi tedavi ile semptomsuz hale gelmiş kalp yetersizliği vardır.
EVRE D: Yapısal kalp hastalığı ve maksimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik kalp yetersizliği vardır.

2.6. Kalp Yetersizliği Tedavisi

β -blokerler

Bu ilaç grubu 1970'lerin başına kadar KY hastalarında kullanılmaması gereken ilaçlarbölümünde yer almışlarsa da Waagstein ve arkadaşlarının 1974 yılında MI geçirmiş KY hastalarına practolol (β -1 selektif) vererek yapmış oldukları çalışma sonrası rüzgar yön değiştirmeye başlamıştır (27). Takip eden yıllarda aynı araştırmacı grup dilate kardiyomiyopatili hastalarda β -bloker tedavisinin faydalı olabileceğini gösteren bazı verileri bilim dünyasıyla paylaşmıştır (28). Bu çalışmalarını destekleyen bir araştırma 1984 yılında Cohn ve arkadaşlarından gelmiş ve KY'li hastalarda artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunun mortalitenin artmasından sorumlu olabileceği gösterilmiştir (29).

β -blokerlerin KY'de faydalı olmasını izah edebilecek çok sayıda mekanizmadan bahsetmek mümkündür. Normal bir kalpteki adrenerjik reseptörlerin büyük çoğunluğu (%80) β -1 reseptörlerdir. Bunu β -2, α -1c ve β -3 reseptörler takip etmektedir. KY'nin ilerleyen safhalarında β -1 reseptör yoğunluğunda azalma, β -2 ve α -1c reseptör yoğunluğunda artış olmaktadır (30). Bu değişimin KY'nin ilerleyen safhalarında

apoptozis (β -1), miyosit nekrozu (β -1 β -2, α -1c), fibroblastaktivasyonu (β -2), proaritmi (β -1, β -2, α -1c) ve vazokonstriksiyon (α -1) gibi zararlı etkilere neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sol ventrikülün yeniden şekillenme sürecinde de adrenerjik sistemin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yeniden şekil alma süreci miyosit biyolojisinde değişim (α miyozin zincirinin artması, β miyozin zincirin azalması) (31), direkt miyosit hasarı (apoptozis-nekroz-fibrozis) (32) ve sol ventrikül geometrisinin eliptik şekilden sferik şekile dönüşümü (33) gibi birbiriyle bağlantılı olaylar zincirini içermektedir. Bu süreçte rol oynayan temel reseptörlerin beta reseptörleri olduğu bilinmektedir.

β -blokerlerin potansiyel diğer bir faydası az önce bahsedilen antiaritmik etkidir. Kalp yetersizliği hastalarında ölümcül aritmiler oldukça sık görülmekte olup, bazı hastalar bu nedenle hayatlarını kaybetmektedirler. β -blokerler antiaritmik etkilerini temel olarak kalp hızını azaltarak ve hücre içi kalsiyum (Ryr2,Na-Ca değiştirici kanal) ve potasyum dengesini sağlayarak gerçekleştirirler. Kalp yetersizliği bulunan farelerde yapılan bir çalışmada kalsiyumun hücre içinde aşırı miktarda birikerek, erken after depolarizasyona bağlı *Torsade de pointes* gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (34). β -blokerlerin β -1, β -2 ve α -1c reseptörleri aracılığıyla özellikle sarkoplazmik retikulum üzerinde yer alan Riyanodin reseptör 2(Ryr2) ve hücre içine kalsiyum girişini sağlayan Na-Ca değiştirici kanal üzerinde etki göstererek hücre içi aşırı kalsiyum birikmesini önlediği ve bu şekilde anti-aritmik etki sağladığı düşünülmektedir.

Özetlemek gerekirse β -bloker'lerin KY'li hastalarda sempatik aktiviteyi baskılama, antiaritmik ve antioksidan etki gösterme, kalbin oksijen-enerji ihtiyacını azaltma ve sol ventrikül yeniden şekillenme üzerindeki ilerleyici kaskadı bloke etme gibi çeşitli pozitif özellikleri vardır (35-38).

Tüm bu özellikler göz önüne alındığında β -bloker kullanımının KY'de faydalı olabileceği görüşü ağırlık kazanmaya başlamış ve sert sonlanım noktalı randomize klinik çalışmaların yapılması için gereken zemin oluşmuştur.

β -blokerlerin KY'de faydasını göstermeye yönelik gerçekleştirilen ilk büyük plasebo kontrollü randomize klinik çalışma Dilate Kardiyomiyopatide Metoprolol

(*Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy*) çalışmasıdır (39). Bu çalışmada KY hastalarına günde 3 kez 50 mg metoprolol tartarat verilmiştir. Neticede primer sonlanım noktası olan mortalite veya kardiyak transplantasyon ihtiyacında %34 oranında azalma kaydedilmiştir ($p=0,058$).Gelişen teknolojiyle birlikte metoprololün tartarat yerine süksinat tuzu kullanılarak daha uzun ömürlü ve β -1 selektivitesi β -2'ye oranla 75 kat daha fazla olan metoprolol süksinat geliştirilmiştir. Bu yeni formun test edildiği Konjestif Kalp Yetersizliğinde Randomize Metoprolol CR/XL Girişim (*Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; MERIT-HF*) (4) çalışmasında hafif ve orta şiddetli KY hastalarında mortalitede %34 azalma sağlanmıştır ($p<0,001$).Bu çalışmada hem ani ölüm, hem de ilerleyici pompa yetersizliği kaynaklı ölüm oranlarında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastaların %64'ünde hedef doz olan 200 mg'a ulaşılmıştır.

Metoprolol süksinat ile elde edilen başarı sonrası başka β -blokerler ile de çalışmalar yapılmıştır. Bisoprolol, insan β -1 reseptörlerine β -2 reseptörlerine kıyasla yaklaşık 120 kat daha fazla afinitesi olan, ikinci nesil bir β -bloker'dir. Bisoprolol kullanılarak gerçekleştirilen ilk çalışma Kalp Yetersizliği Bisoprolol Çalışmasıdır (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I*) (*CIBIS I*). Bu çalışmada iskemik ve iskemik olmayan kardiyomyopati hastalarda bisoprolol test edilmiştir. İki yıllık takip süresi sonunda mortalitede %20'lik bir azalma görülsede bu istatistiksel anlama ulaşmamıştır ($p=0,22$). CIBIS-I'deki hasta popülasyonunun olası faydayı ortaya çıkartmak için uygun olmadığı değerlendirilerek CIBIS-II isimli yeni bir çalışma başlatılmıştır. Bu çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalitede %32($p=0,002$), ani kardiyak ölümdede %45($p=0,001$), KY nedenli hastaneye yatışta %30($p<0,001$) azalma gözlenmiştir (6). CIBIS-II çalışmasında 10 mg olan hedef doza ulaşım %42 oranında kalmıştır.

Kalp yetersizliği tedavisinde en kapsamlı çalışmaların yürütüldüğü β -bloker sınıfı karvedilol olmuştur. Tek bir yönlendirme ve veri izleme komitesi tarafından yürütülen ve dört ayrı Faz III çalışmadan oluşan ABD Klinik Çalışma Programı'nda karvedilol alan grupta mortalitenin %65 daha düşük seyretmesi ($p<0,0001$) nedeniyle henüz izlem dönemi sona ermeden program sonlandırılmıştır. Bu sonuçlar literatürde oldukça ses getirmiştir. Ardından aynı molekül ile ANZ-Karvedilol çalışması

(Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group Carvedilol Trial) başlatılmıştır. Bu çalışmada 12 aylık carvedilol tedavisinin ardından sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ($p < 0,0001$) ve sol ventrikül diyastol sonu hacim indeksinde önemli düzeltilmeler kaydedilmiştir ($p = 0,0015$), 19 ayın sonunda ise mortalite ve hastane yatış oranlarında %26'lık bir azalma sağlanmıştır (40). Bir diğer carvedilol çalışması olan Carvedilol Prospektif Randomize Yığınsal Sağkalım (The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival, COPERNICUS) (5) çalışmasında ise bu faydalar daha ileri düzey KY hastalarında test edilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonu < 25 olan hastalarda 12 ay carvedilol tedavisi sonrası mortalitede %38 azalma gözlenmiştir. Doz açısından bakılınca hastaların %80'i hedef doz olan 50 mg'a ulaşmıştır.

Kalp yetersizliği tedavisinde başarılı sonuç alınan son β -bloker olan nebivololün β -1 selektivitesi grubun diğer üyelerinden daha yüksektir. Ayrıca nitrik oksit aracılı vazodilatasyon özelliğine sahiptir. Nebivolol Girişiminin Kalp Yetersizliği Olan Yaşlılarda Sonlanımlar ve Yeniden Hastaneye Yatış Üzerine Etkisi (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure; SENIORS) çalışması neticesinde EF'si < 35 olan hastalarda nebivololün ölüm ve kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatış oranlarını anlamlı derecede düşürdüğü tespit edilmiştir (7). Çalışmada hedef doz olan 10 mg'a ulaşım oranı %68 olmuştur.

Bahsi geçen çalışmalarda elde edilen başarılı sonuçların aksine bazı β -bloker çalışmalarında olumlu sonuç elde edilememiştir. Örneğin, birinci nesil, özgün olmayan ve vazodilatör özellik taşımayan bir β -bloker olan propranolol ile yapılan ilk çalışmalarda KY'de önemli artış ve ölüm vakaları bildirilmiştir (41). Yine kardiyak seçiciliği bulunmayan ve bir miktar α -1 reseptör blokajı özelliği bulunan busindolol ile yapılan β -Bloker Sağkalım Değerlendirmesi Çalışması (Beta blocker Evaluation of Survival Trial, BEST) adlı çalışmada busindolol toplam mortalitede azalma sağlayamamıştır (42). Tablo 8'de β -blokerlerle yapılmış olan çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 8. Kalp yetersizliğinde β -bloker çalışmaları

Çalışma adı	MERIT-HF (n:3991)	COPERNICUS (n:2289)	CIBIS-II (n:2647)	SENIORS (n:2128)	BEST (n:2708)
Beta bloker	Metoprolol süksinat	Karvedilol	Bisoprolol	Nebivolol	Busindolol
Ortalama yaş	64	64	61	76	60
Başlangıç dozu (mg)	12,5	6,25	1,25	1,25	6
Hedef doz (mg)	200	25	10	10	50-100
Ortalama günlük doz (mg)	159	37	7,5	7,7	152
Bazal kalp hızı (atım/dk)	83±10	83±13	80±15	79±14	82±13
Kalp hızındaki azalma (atım/dk)	14	NR	9,8	10,3	9,4
Bazal sistolik kanbasıncı (mmhg)	130±17	123±19	129±19	139±20	117±18
Titrasyon aralığı	1-8 hafta	1-8 hafta	1-15 hafta	1-16 hafta	1-9 hafta
Tüm nedenlere bağlı ölümden azalma (%)	34↓	35↓	34↓	12↓	10↓
p değeri	<0,001	<0,001	<0,001	0,21	0,13

β -bloker çalışmalarında dikkat çeken noktalardan biri de kullanılan doza göre başarı oranının değişebileceğidir. MOCHA (*Multicenter Oral Carvedilol HF Assessment*) çalışması doz etkisinin gösterilmesinde yapılmış olan ilk büyük çalışmadır (15). Bu çalışmada karvedilol 50 mg günlük doz, 25 ve 12,5 mg günlük dozlara göre mortalite ve EF düzelmesi açısından belirgin olarak üstün bulunmuştur ($p=0,001$).

Doz üzerine bir başka çalışma olan HF-ACTION (*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise*) Training çalışması EF<35 olan, sinüs ritmindeki 2331 KY hastasının dahil edildiği, 2,5 yıl takip süresi olan prospektif bir çalışmadır(43). Karvedilol doz olarak 25 mg'ın altı düşük, 25 mg ve üstü yüksek doz olarak sınıflandırılmıştır. Kalp hızının da bir parametre olarak değerlendirildiği bu

çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm veya tüm nedenlere bağlı tekrar hastaneye yatış oranında en fazla yarar sağlanan grup β -bloker dozu yüksek, kalp hızı düşük olan grup olmuştur. Tüm nedenlere bağlı ölüm ayrı bir kategoride incelendiğinde ise, yüksek doz β -bloker kullanımı tek başına istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde faydalı gözükmemektedir ($p=0,027$). Aynı etki düşük kalp hızı grubunda gözlenmemiştir ($p=0,82$). Bu çalışmanın sonucunda KY'li hastalarda kullanılan β -bloker dozunun kalp hızından bağımsız olarak fayda sağladığının altı çizilmiş, hedef dozun en az %50'sine ulaşmanın önemine vurgu yapılmıştır.

Benzer bir çalışma olan BIoSTAT-CHF (*BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*) çalışması, 11 Avrupa ülkesinden 69 merkezin katıldığı, 21 ay takip süresi olan ve 2516 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmadır (44). Çalışmaya dahil edilen hastalar kullanılan β -bloker dozu açısından hedef dozun <%50'sinde kalanlar, hedef dozun %50-99'una ulaşanlar ve ilacı hedef dozda kullananlar şeklinde üç grupta değerlendirilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımı da aynı metodla incelenmiştir. Yirmi bir ay süresince hedef dozda β -bloker kullanan hasta oranı sadece %12 olan bu çalışmada hedef dozun %50'sinin altında kalan grup ile hedef doza ulaşan grup arasında tüm nedenlere bağlı ölüm ve/veya hastaneye yatış oranları açısından yüksek doz kullananlar lehine anlamlı fark bulunmuştur.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADE-İ)

Randomize klinik çalışmaların sonuçları, mortalite yararı ile birlikte ADE inhibitörlerinin semptomları, yaşam kalitesini, egzersiz toleransını, ventriküler fonksiyonları ve yeniden hastaneye yatış oranlarını düzelttiğini göstermiştir. Semptomatik sistolik KY olgularının alındığı CONSENSUS (8) ve SOLVD-Treatment (45) çalışmalarında enalapril ile gösterilen mortalite ve morbidite yararı, SOLVD-Prevention çalışmasında asemptomatik olgularda da ortaya konmuş, bu klinik yararlar SAVE (kaptopril) ve AIRE (ramipril) (46,9), post-MI KY veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunan olgu grubunu da içine alacak şekilde genişlemiştir. ATLAS çalışması (47), düşük dozlara göre yüksek doz lisinopril ile ölüm ve hastaneye yatışların daha fazla azaldığını, dolayısıyla tolere edilebilen oranda

hedef dozlara çıkılması gerektiğini göstermiştir. Ejeksiyon fraksiyonu \leq %40 olan sistolik disfonksiyona bağlı KY bulunan semptomatik veya asemptomatik tüm olgulara, kontrendikasyon ve intolerans olmadıkça, ADE inhibitörü verilmelidir (3). Kalp yetersizliğinde ADE inhibitörlerinin başlangıç ve hedef dozları vardır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kontrendikasyonları anjionörotik ödem öyküsü, gebelik, serum kreatinin $>2,5$ mg/dl ve serum potasyum oranının >5 mEq/L olmasıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü başlandıktan sonra 1-2 hafta içinde renal fonksiyon ve serum elektrolitleri kontrol edilir. Serum kreatinin ve potasyumda hafif artışlar beklenen durumdur. Kreatininde bazale göre %50 den fazla artış veya 3,0-3,5 mg/dl arasına kadar yükselme olursa veya potasyum $>5,5$ mEq/L olursa doz yarıya indirilir ve 1-2 hafta sonra kontrol önerilir. Eğer kreatinin $>3,5$ mg/dl veya potasyum >6 mEq/L olmuşsa ADE- inhibitörü kesilir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 ve Amerika Kalp Cemiyeti 2013 kalp yetersizliği kılavuzlarında ADE inhibitörleri kontrendike olmadıkça Sınıf IA endikasyonla önerilmektedir.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

Bugüne kadar randomize klinik çalışmalarda KY'de klinik yararı gösterilen 2 ARB, Kandesartan ve Valsartandır. Val-HeFT çalışması (10), ADE inhibitörü tedavisine eklenen valsartanın mortalite ve morbiditeyi anlamlı azaltmadığı ($p<0,09$) fakat KY'ye bağlı hastane yatışlarını anlamlı olarak azalttığını göstermiş ($p<0,01$), tüm nedenli mortaliteyi ise anlamlı azaltmamıştır. Ancak ADE inhibitörü alamayan subgrupta, valsartanın mortaliteyi anlamlı azalttığı gözlenmiştir. McMurray ve arkadaşların yapmış olduğu CHARM–Added çalışması (49) ise, ADE inhibitörleri ve β -bloker tedavisine eklenen kandesartanın hem kardiyovasküler (KV) ölümleri ($p<0,021$) hem de KV ölüm veya KY'ye bağlı hastane yatışlarını ($p<0,01$) anlamlı azalttığını ortaya koymuştur. Her iki çalışmanın da sonuçları ARB tedavisinin aynı zamanda semptom ve yaşam kalitesini düzelttiğini de göstermiştir. Granger ve arkadaşlarının yapmış olduğu CHARM-alternative çalışması (50), ADE inhibitörlerini tolere edemeyen olgularda ADE inhibitörü yerine verilen kandesartanın KV ölüm veya hastane yatışını anlamlı azalttığını göstermiştir ($p<0,004$). Valsartanın diğer bir çalışması olan VALIANT çalışmasında (51) , post-MI sistolik disfonksiyonu, kalp yetersizliği veya her ikisi de bulunan olgularda, kaptopril ile karşılaştırıldığında

valsartanın en az kaptopril kadar klinik yarar sağladığının ortaya konması, post-MI olgularda ARB'lerin de kullanılabilceğini gündeme getirmiştir. Kalp yetersizliği hastalarında ARB'lerin başlıca endikasyonu, ADE inhibitörü verilemeyen olgularda ADE inhibitörünün alternatifi olarak kullanılmasıdır.

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarına MRA eklenmesiyle, tüm nedenli ölümler, KY'ye bağlı hastane yatışları ve fonksiyonel kapasitede düzelme olduğu gösterilmiştir. Spironolaktonun etkinliğinin araştırıldığı RALES (11) çalışmasında, NYHA sınıf 3-4 KY'si bulunan, $EF \leq \%35$ olan ve ADE inhibitörü+diüretik+digoksin tedavisi alan olgularda tedaviye 25-50 mg spironolakton eklenmesiyle tüm nedenli mortalitenin %30 ve KY'ye bağlı hastane yatışlarının %35 azaldığı belirlendiğinden çalışma erken sonlandırılmıştır. Eplerenonun çalışması olan EMPHASIS-HF (51) de ise $EF \leq \%30$ olan NYHA sınıf 2 olgularda eplerenonun tüm nedenli mortaliteyi anlamlı azalttığını göstermiştir ($p < 0,0081$). Post-MI 3-14 gün içinde, $EF \leq \%40$, KY veya diyabeti bulunan ve ADE inhibitörü+ β -bloker+diüretik alan olgulara ek olarak verilen 25-50 mg eplerenon ile tüm nedenli mortalitenin %15 azaldığını ortaya koymuştur ($p < 0,008$) (52). Ejeksiyon fraksiyonu $\leq \%35$ olan, NYHA sınıf 2-4 KY'si bulunan ve hiperkalemi veya ciddi renal disfonksiyonu olmayan tüm olgulara kontrendikasyon ve intolerans olmadıkça, MRA verilmelidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 Kalp Yetersizliği kılavuzu MRA kullanımı sınıf IA ile önermektedir. Başlangıç dozunu takiben 4-8 hafta sonra doz 2 kat artırılarak tolere edilebilen oranda hedef doza çıkılması önerilir. Başlangıç ve doz artırımından 1 ve 4 hafta sonra potasyum ve renal fonksiyonların kontrolü yapılmalıdır. MRA kullanımı potasyum > 5 mEq/L, serum kreatinin düzeyi erkeklerde $> 2,5$ mg/dl, kadınlarda 2 mg/dl ve kreatinin klirensi < 30 ml ise kullanımı kontrendikedir.

Anjiyotensin Reseptör Neprisilin İnhibitör (ARNİ)

Anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitörü; bir neprisilin inhibitörü olan *sacubitril* ile bir ARB olan *valsartan*'dan oluşan yeni bir ajandır. Neprisilin, natriüretik peptidleri yıkan bir enzimdir. Neprisilin inhibisyonu ile natriüretik peptid yıkımı azalır

ve böylece ANP, BNP, CNP'nin kan ve doku düzeyleri artar. Natriüretik peptidlerin; natriürez, diürez ve vazodilatasyonla sistemik vasküler rezistansı azaltıcı etkileri bulunmaktadır. Böylece valsartan ile anjiyotensin II'nin etkileri bloke edilirken, neprisilin inhibisyonu ile natriüretik peptid düzeylerindeki artışla ARNI kalp yetersizliği tedavisinde yarar sağlamaktadır. 2014 yılında sonuçları yayımlanan PARADIGM-HF (53) çalışmasında ARNI; daha önce yapılan çalışmalarda mortalite ve hastaneye yatış etkinliği kanıtlanmış olan enalapril ile karşılaştırılmış ve çarpıcı üstünlüğü nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Başlıca NYHA sınıf 2 olgular olmak üzere NYHA sınıf 3 ve 4, $EF \leq 40$ ve BNP/NT-proBNP düzeyleri yüksek olan (BNP > 150 pg/ml ve NT-proBNP > 600 pg/ml, son 1 yılda hastaneye yatışı olup BNP > 100 pg/ml ve NT-proBNP > 400 pg/ml) olan DEF-KY tanısı almış olan hastalar dahil edilmiş olup, enalapril 10 mg günde iki kez verilen hastalarla kıyaslanmıştır. Primer sonlanım noktası olan kardiyovasküler mortalite veya KY nedenli hastaneye yatışı %20 ($p < 0,001$), tek başına kardiyovasküler mortaliteyi %20 ($p < 0,001$), tek başına hastaneye yatış oranını %21 ($p < 0,001$) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 ($p < 0,001$) azaltmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 Kalp Yetersizliği kılavuzu, kanıta dayalı 3'lü tedaviye (ADE inhibitörü, β -bloker, MRA) rağmen semptomları devam eden olgularda üçüncü basamakta ARNI'nin düşünülmesini öngören bir tedavi algoritmasını benimsemiştir. Hem ESC, hem de eş zamanlı olarak yayımlanan ACC/AHA kalp yetersizliği kılavuzlarında ARNI sınıf IB düzeyi olarak endikasyon almıştır. İki kılavuzda sınıf IB önerisi hakkında ortak görüş söz konusu olsa da, ilacın başlanma zamanı ve başlanma kriterleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Her iki kılavuzda da, PARADIGM-HF çalışmasında olduğu gibi ARNI başlanması öncesinde mutlaka ADE inhibitörü (veya ARB) kullanım şartı aranmaktadır. Ancak ESC kılavuzu ADE inhibitörü (veya ARB), β -bloker ve MRA kullanımına rağmen semptomları devam eden hastalara ARNI kullanımını önerirken, ACC/AHA kılavuzu ADE inhibitörü veya ARB kullanımını tolere edebilen ve yakınmaları devam eden hastalarda ARNI'ye geçebileceğini söylemektedir. ACC/AHA kılavuzuna MRA kullanımını ARNI başlanması açısından şart görülmemektedir. Her iki kılavuz arasında ARNI başlama kriterleri açısından da farklılıklar göze çarpmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 KY kılavuzu ARNI başlanması için $EF \leq 35$ olmasını isterken, ACC/AHA kılavuzu net bir EF sınırı belirtmemekte, genel olarak DEF-KY

hastalarında kullanılabileceğini belirtmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 kılavuzu ARNI için NYHA sınıf 2-4 koşulunu ararken, ACC/AHA kılavuzu NYHA sınıf 2-3 koşulunu getirmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği ARNI başlanabilmesi için BNP>150 pg/ml veya NT-proBNP>600 pg/ml ve son 1 yıl içinde hastaneye yatırılmışsa BNP>100 pg/ml veya NT-proBNP>400 pg/ml olması şartını aramaktadır. Amerika Kalp Cemiyetinin kılavuzunda ise natriüretik peptid şartı yoktur. Genel olarak ESC kılavuzunda ARNI kullanılmasına yönelik daha katı kurallar söz konusu iken, ACC/AHA kılavuzunda daha esnek ve biraz da hekime bırakılmış bir yaklaşım tercih edilmektedir. Anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitör (ARNİ) kullanımına başlanmadan önce anjiyonörotik ödem gelişmesinin önlenmesi için, ARNİ en son ADE inhibitörü dozu kullanımından 36 saat sonra başlanmalıdır.

If Kanal İnhibitörü

Yüksek istirahat kalp hızı, KY bulunan koroner arter hastalarında, mortalite ve istenmeyen KV klinik sonuçlarla ilişkilidir. β -bloker çalışmaları, mortalite yararının kalp hızında azalma ile paralel olduğuna işaret etmektedir. *If* kanal inhibitörü olan ve kalp hızını azaltan ivabradinle yapılan ve semptomatik KY'li 6505 olgunun dahil edildiği SHIFT (54) çalışması, günde 2 kez 7,5 mg uygulanan ivabradin'in, EF<%35 , kalp hızı>70 atım/dk, sinüs ritminde olan ve ADE inhibitörü, β -bloker ve MRA almakta olan orta-ileri KY olgularında KV mortalite ve KY'ye bağlı hastaneye yatışını %18 oranında ($p<0,0001$) azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca KY'ye bağlı ölüm (%26, $p<0,014$), KY'ye bağlı hastaneye yatış (%26, $p<0,0001$) , herhangi bir nedenle hastaneye yatış (%11, $p<0,003$) ve KV nedenli hastaneye yatışı (%15, $p<0,0002$) anlamlı azalttığı gösterilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 kılavuzunda β -bloker tedaviyi tolere edemeyen ve istirahat kalp hızı >70/dk, sinüs ritminde olan hastalara Sınıf IIA ile önerilmektedir. Atriyum fibrilasyonu olan hastalarda ivabradinin kullanımı önerilmemektedir.

Hidralazin-Isosorbid Dinitrat (H-ISDN)

Klinik çalışmalar, H-ISDN kombinasyonunun mortaliteyi ve KY'ye bağlı hastaneye yatışları azalttığını, ventriküler fonksiyon ve egzersiz kapasitesini

düzeltiltiğini desteklemektedir. H-ISDN'nin özellikle siyah ırkta mortalite yararına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. V-HeFT-I (55) çalışmasında, diüretik ve digoksin tedavisine eklenen H- ISDN tedavisi ile egzersiz kapasitesi, EF ve tüm nedenlere bağlı mortalitede düzelleme gözlenmiştir. Ancak V-HeFT-II'de (56), enalapril ile tüm nedenli mortalite H-ISDN'ye göre anlamlı düşük bulunmuştur(%18 ve %25, p=0,016). Siyah ırktan olguların oluşturduğu A-HeFT (57) çalışmasında, değişik oranlarda diüretik, digoksin, ADE inhibitörü (ARB), β -bloker ve spirinolakton almakta olan NYHA sınıf 3-4 ve EF'si düşük KY olgularına H-ISDN eklendiğinde mortalitenin %43 (p<0,02) ve hastane yatışının %33 (p<0,001) azalması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. 2016 ESC KY kılavuzunda H-ISDN klinik yararının özellikle siyah ırkta olduğuna vurgu yapılmakta (sınıf IIA-B) ve ADE inhibitörü veya ARB'leri tolere edemeyen hastalarda sınıf IIB-B endikasyonla kullanılabilceği belirtilmiştir. H-ISDN kombinasyonu ülkemizde bulunmamaktadır. Baş ağrısı, hipotansiyon, artralji ve lupus benzeri sendrom yapabilir.

Digoksin

Başlıca kullanım endikasyonu, AF'si bulunan ve kalp hızı β -bloker tedavi ile yeterince kontrol altına alınamayan DEF-KY olgularında hız kontrolü amaçlı digoksin kullanımınıdır (3). Ayrıca sinüs ritminde ve optimal standart tedaviye (ADE inhibitörü veya ARB+ β -bloker + MRA) rağmen semptomları devam eden DEF-KY olgularında ventriküler fonksiyonları düzeltmek, yaşam kalitesini artırmak ve hastane yatışlarını azaltmak amacıyla digoksin verilebilir. Ancak sağ kalım üzerine etkisi yoktur. RADIANCE (58) ve PROVED (59) çalışmasında, digoksin alan hafif-orta KY olgularında digoksinin kesilmesi ile semptomlarda kötüleşme ve egzersiz kapasitesinde azalma olduğu, digoksin kullanımının mortaliteye etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 2-4, EF \leq %45, sinüs ritminde KY olgularının oluşturduğu DIG (60) çalışması, ADE inhibitörü ve diüretik tedaviye eklenen digoksinin KY'ye bağlı yatışları anlamlı azaltmasına karşın mortaliteyi azaltmadığını ortaya koydu. Klinik durumu stabil olanlarda digoksin yükleme dozuna ihtiyaç yoktur. Genelde 0,25 mg'lık dozda verilir. Ancak yaşlı ve renal fonksiyonu bozuk olanlarda doz azaltımına gidilir. Kan digoksin düzeyi 0,6-1,2 ng/ml arasında tutulmalıdır. Digoksin özellikle hipokalemi durumunda atriyal ve ventriküler

aritmilere, SA ve AV bloklara neden olabilir. 2016 ESC kalp yetersizliği kılavuzunda digoksin kullanımı standart medikal tedaviye ek olarak sınıf IIb-B olarak önerilmektedir.

Diüretikler

Sıvı birikimine ilişkin semptom ve bulguları olan KY olgularında, pulmoner ve sistemik konjesyonu azaltmak ve yeniden oluşmasını önlemek amacıyla diüretikler kullanılır. En çok tercih edilen diüretikler loop diüretikler özellikle de furosemiddir. Tiazid diüretikleri daha çok loop diüretiklerle beraber etkinliği artırmak amacıyla kullanılırlar. Diüretiklerin semptom ve klinik bulgularda belirgin düzelme sağladığı gösterilmiş olsa da, mortaliteyi azalttıklarına ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Klinik yanıtı göre doz artırımı veya tiazidlerle kombinasyon gerekebilir. Tiyazidler, özellikle GFR<30 ml/dk olan grupta etkisizdir ve bu olgularda ancak loop diüretiklerle beraber diürez etkinliğini artırmak amacıyla kombine kullanılabilirler. Diüretik kullanımı RAA sistemi aktivasyonuna neden olabileceğinden daima ADE inhibitörleri-(ARB) veya β -blokerle birlikte kullanılmalıdır. ADE inhibitörü-(ARB) ile birlikte kullanımında renal disfonksiyonu kolaylaştırabileceği ve hipotansiyon geliştirebileceği akılda tutulmalıdır. Loop ve tiyazid diüretiklerinin, hipokalemi, hiponatremi, hipomagnezemi, hiperglisemi, hiperürisemi, hipotansiyon ve renal fonksiyonlarda kötüleşme yapabileceğinden serum elektrolitleri ile renal fonksiyonlar takibe alınmalıdır. Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren), diürez amacıyla başlangıç tedavisinde kullanılmazlar. Diyetle fazla tuz alımı, diüretik etkiyi bloke edebilecek ilaç kullanımı (NSAİ, COX-2 inhibitörleri, eksojen steroid vb), hipotansiyon, renal perfüzyonda bozulma, nörohormonal aktivasyon, kardiyorenal sendrom diüretik direncine neden olabilir ve diürez yanıtını azaltabilir. Diüretik direncini yenmek için ayaktan hastalarda doz artırımı, kombine diüretik tedavi veya yatan hastalarda parenteral uygulamalar gündeme gelebilir.

DEF-KY hastalarında kullanılan ADE inhibitörleri, ARB'ler, β -blokerler, H-ISDN, ARNI, ivabradin ve diüretiklerin başlangıç ve hedef dozları ek bölüm tablo1'de verilmiştir.

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi(KRT)

Klinik çalışmalar ADE inhibitörleri, ARB, β -bloker, MRA ve H-ISDN tedavileri ile sağlanan mortalite ve morbidite yararının KY’de kullanılan cihaz tedavileri ile daha da arttığını göstermektedir. KRT ile ilgili ilk çalışmalar, elektriksel dissenkroni (QRS>120 msn) olan olgularında KRT’nin intraventriküler ve interventriküler senkronizasyonu sağlayarak ventriküler performansı, egzersiz süresi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini düzelttiğini ortaya koymuştur. COMPANION (61) çalışması, NYHA sınıf 3-4, EF<%35 ve QRS süresi >120 msn olan KY’de, optimal medikal tedavi(OMT) ile karşılaştırıldığında KRT-P ve KRT-D ile tüm nedenli ölüm ve tüm nedenli hastaneye yatışın %20 azaldığı (sırasıyla p<0,014 ve p<0,01) , KRT-P ile tüm nedenli ölümün %24 (p<0.059) ve KRT-D ile tüm nedenli ölümün %36 (p<0,03) azaldığını göstermiştir. CARE-HF (13) çalışması, NYHA sınıf 3, EF<%35, QRS süresi uzamış sinüs ritmindeki olgularda, OMT ile karşılaştırıldığında, KRT grubunda ölüm veya KV nedenli hastaneye yatışta %37 (p<0,001) ve total mortalitenin %36 azaldığını (p<0,002) ortaya koymuştur. MADIT-CRT (62) çalışması, QRS >130 msn, EF≤%30 olan NYHA sınıf 1-2 KY olgularında tek başına İKD ile karşılaştırıldığında KRT-D ile mortalite ve non-fatal KY gelişiminin %34 azaldığını (p<0,001) göstermiştir. RAFT (63) çalışması, İKD endikasyonu olan NYHA sınıf 2, QRS≥120 msn EF≤%30 olan olgularda tek başına İKD ile karşılaştırıldığında KRT-D ile mortalite ve KY’ye bağlı hastane yatışının %25 (p<0,0002) ve tüm nedenli mortalitenin %25 (p<0,003) azaldığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar nedeniyle KRT-D uygulaması, KRT endikasyonu kriterlerini taşıyan KY olgularında tercih nedeni olmaktadır. 2016 Avrupa kalp yetersizliği kılavuzu KRT’yi, OMT’ye rağmen EF≤%35 olan semptomlu olgularda, sol dal bloğu (LBBB) varlığında QRS ≥150 msn ise sınıf IA, QRS süresi 130-149 msn arası ise sınıf IB endikasyonla önermekte, LBBB dışındaki QRS’ler için QRS süresi≥150 msn ise sınıf IIa/B, QRS 130-149 msn arasında ise sınıf IIb/B ile önermektedir. Atriyum fibrilasyonlu hastalarda ise sınıf IIa olarak önerilmektedir. En önemli değişiklik yeni kılavuzun QRS süresi <130 msn olanlarda kesin bir şekilde KRT yasağı getirmiş olmasıdır (Sınıf III/A). Bunun dışında klasik ventriküler pacemaker endikasyonu olan DEF-KY hastalarında klasik pace maker yerine de novo KRT-P implantasyonu sınıf Ia endikasyonla önerilmektedir. Ayrıca pacemaker ya da İKD’si olan hastalarda, OMT’ye rağmen semptomlu kalan ve

semptomları kötüleşen olgularda KRT'ye yükseltme yapılması EHRA (European Heart Rythm Association) kılavuzunda sınıf Ib endikasyon iken, 2016 ESC kalp yetersizliği kılavuzunda sınıf IIB/B endikasyon olarak önerilmiştir.

İmplant Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör(İKD)

Anti-aritmik ilaçlarla İKD'nin karşılaştırıldığı ilk çalışmalarda, İKD tedavisinin ani kardiyak ölümün azaltılmasındaki üstünlüğünü ortaya koymuştur. MADIT-II (12) çalışması, post- MI 1 ay sonra $EF < 30\%$ olan, NYHA sınıf 1-3 olgulara İKD uygulaması ile total mortalitenin 31% azaldığını ($p < 0,02$) ve SCD-HeFT (64) çalışması, NYHA sınıf 2-3, $EF < 35\%$, yeni MI veya revaskülarizasyon öyküsü olmayan, iskemik ve non-iskemik KY'de plasebo ile karşılaştırıldığında İKD'nin tüm nedenli mortaliteyi 23% ($p < 0,01$) azalttığını göstermiştir. Dilate KMP'li hastalarda yapılmış olan DEFINITE (65) çalışması, NYHA 1-3 ve $EF \leq 35\%$ olgularda medikal tedavi ile karşılaştırıldığında İKD tedavisi ile aritmik ölümler anlamlı azalmış ($p < 0,006$) ancak total mortalitede 35% risk azalması sağlanmasına rağmen bu değeri istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır ($p = 0,08$). Avrupa 2016 kalp yetersizliği kılavuzunda birincil koruma amaçlı İKD implantasyonu için, en az 3 aylık OMT'ye rağmen, NYHA sınıf 2-3, $EF \leq 35\%$ ve sağkalım beklentisi 1 yılın üzerinde olan non-iskemik olgular ve MI üzerinden 40 gün geçmiş iskemik olgular kuralı geçerli iken, bu kılavuzda MI sonrası ilk 40 günlük dönemdeki olgular ile kalp nakli, destek cihazı veya KRT adayları dışında tedaviye dirençli NYHA sınıf 4 olgularda İKD endikasyonunun olmadığına (sınıf III) özellikle vurgu yapılmıştır. Yine ACC/AHA kılavuzuna benzer şekilde MI'dan 40 gün sonra $EF \leq 30\%$ olgularda SV disfonksiyonu semptomsuz bile olsa bile İKD implantasyonu sınıf Ib ile önerilmektedir. ACC/AHA kılavuzuna ek olarak OMT'ye rağmen $EF \leq 30\%$ kalan, semptomsuz non-iskemik kardiyomiyopatili olgularda da İKD implantasyonuna sınıf Ib ile vurgu yapılmaktadır. Sekonder korunma amacıyla, sinüs ritmi ve QRS genişliği aranmaksızın, OMT altında ventriküler aritmilere bağlı kardiyak arrest olup, hayata dönen hastalara İKD önerilmektedir.

Ventriküler Destek Cihazları(VDC)

Ventriküler destek cihazları, ventrikülün mekanik pompa işlevinin bir bölümünü üstlenerek, ventrikül iş yükünü azaltan böylece ventrikülün daha rahat fonksiyon görmesini sağlayan, aynı zamanda kan volümünü arteryel sisteme pompalayarak perifer ve hedef organların kan akımını artıran sistemlerdir. Günümüzde kullanılan destek sistemleri; sürelerine göre kısa dönem (0-4 hafta), orta dönem (1-6 hafta) ve uzun dönem (>6 ay), sağladıkları kan akımına göre pulsatil ve devamlı, dolaşımla ilişkilerine göre ekstrakorporal (vücut dışına yerleşik), parakorporal (vücut yüzeyine yerleşik) ve internal sistem ve destek tiplerine göre ventriküler ve total kalp olarak sınıflandırılmaktadır (66). Kronik, Evre-D refrakter KY olgularında VDC'ler, transplantasyona köprü amaçlı ya da transplantasyona aday olmayan olgularda klinik sonuçları düzeltmek üzere kalıcı bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Kronik KY'de uzun dönem kullanım amaçlı parakorporal VDC'ler olan Thoratec ve Berlin Heart Excor, intrakorporal implante edilebilir VDC'ler Novacor ve Heartmate bulunmaktadır(66).Thoratec, Novacor ve Heartmate transplantasyona köprü amaçlı FDA onayı almış VDC'lerdir. Ayrıca Heartmate, transplantasyon dışı hastalarda kalıcı uzun dönem kullanım için de FDA onayı almış olan sistemdir.

Ventrikül destek cihazı (VDC) implantasyonu için potansiyel olarak uygun olan hastalar aşağıdaki kriterlerde belirlenmiştir.

- OMT ve KRT'ye rağmen >2 aydır semptomatik NYHA sınıf 3-4 olan hastalar
- SVEF<%25
- Pik oksijen tüketimi (vo2 max) <12 ml/kg/dk, 6 dakika yürüme testi <300 metre
- Son 1 yıl içinde ≥ 3 hastaneye yatış
- IV inotrop bağımlılığı
- PCWP ≥ 20 mmhg, SKB $\leq 80-90$ mmhg veya CI ≤ 2 L/dk/m², progresif uç organ yetersizliği

- Sağ ventrikül işlevlerinde bozulma başlaması

Kalp Nakli

Başka bir tedavi seçeneği kalmayan KY olgularında sağkalımı ve yaşam kalitesini düzeltmek için düşünülmelidir. Kalp naklinde 1 yıllık yaşam %85 ve 3 yıllık yaşam %79 olarak bildirilmiştir. Nakil sonrası 1 yıl sağ kalan olgularda 13 yıllık sağ kalım %50'dir. Nakilde en önemli sorunlar, donör sıkıntısı, deneyimli merkez azlığı ve sıklıkla ilk yılda görülen rejeksiyondur. Yaşamsal organ perfüzyonunun korunması için inotropik destek bağımlılığı, perkütan ve by-pass operasyonu için uygun olmayan koroner iskemiye bağlı ciddi semptomların varlığı, tüm tedavilere refrakter ventriküler aritmiler ve refrakter kardiyojenik şok nakil için endikasyonlar olarak kabul edilir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 KY kılavuzundaki tedavi algoritması, ek bölüm (appendiks) şekil 1'de verilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 18 yaşından büyük, EF <%40 olan 200 hastanın dosyaları retrospektif taranarak alınması planlandı. Elli dört hasta kontrol için polikliniğe başvuran KY hastaları içinden seçildi. Kalan hastaları temin için Avicenna sisteminde ICD kodu I-50 (Kalp Yetersizliği) olarak girilerek tarama yapıldı. Tarama neticesinde çalışmaya dahil edilme kriterine uygun olan, tedavi ve laboratuvar kayıtları eksiksiz tutulan ve son 1 yıl içinde düzenli olarak poliklinik kontrolüne geldiği tespit edilen 146 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların demografik özellikleri, EKG'leri, muayene bulguları, NYHA sınıfları, EF değerini içeren ekokardiyografi raporları, (ekokardiyografi raporlarında EF değeri bulunmayan hastalarda nükleer yöntemle veya kardiyak MR ile elde edilmiş EF değerleri kullanıldı), koroner anjiyografi raporları, kullanılan ilaçlar ve dozları, detaylı olarak incelendi. Pacemaker cihazı bulunan hastalarda kalp hızı değeri olarak cihaz takılmadan önceki değerler dikkate alındı.

β -bloker özelinde hastaların hangi ilacı, hangi dozda ve günde kaç kez kullandığı kaydedildi. Önceki çalışmalar dikkate alınarak hastaların kullandıkları β -bloker dozları hedef dozun %50'sinin altında (düşük) veya %50 ve üzerinde (yüksek) olarak da kategorize edildi.

Düşük dozda β -bloker kullanan ve β -bloker tedavi almayan hastalarda bu durumun nedenini anlayabilmek adına kan basıncı düşüklüğü, bradikardi, kalp blokları, bronkospazm, ileri derecede kladikasyon, erektil disfonksiyon, depresyon gibi durumlar özenle dosya içinde tarandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS programı (Windows için 20,0 sürüm, SPSS Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler açısından gruplar karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için veriler normal dağılıma uyuyorsa ortalama \pm standart sapma ile, normal dağılıma uymuyorsa ortanca olarak verildi. Nitel veriler ise vaka sayısı ve

yüzdesi olarak verildi. Sürekli değişkenler için veri dağılımına göre *independent-t* testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise Ki-kare test ya da Fischer exact testi uygulandı. β -bloker doz grupları karşılaştırılırken yaş, cinsiyet, KY etiyojisi, aile öyküsü, EF, ortalama kalp hızı (SR/AF), ortalama kan basıncı değeri, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, AF, kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanıları, İKD bulunup bulunmadığı, NYHA fonksiyonel kapasitesi, anjiyotensin dönüştürücü enzim/anjiyotensin reseptör blokeri, statin, antikoagulan ilaçlar, antiplateletler, oral antidiyabetikler, antianginal ilaçlar, digoksin, ivabradin, amiodarone tedavileri analizde yer aldı. Test sonucunda $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 200 hastanın yaklaşık 3/4'ü erkek olup yaş ortalaması 64 idi (en genç hasta 32, en yaşlı hasta 90 yaşında). Kalp yetersizliği etiolojisinde bir numaralı sebep iskemik kalp hastalığıydı. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde hipertansiyon, 1/3'ünde diabetes mellitus mevcut idi. Sol ventrikül EF'si ortalama %25 olan çalışma grubunda NYHA grubu 2 olan hastaların çoğunluğu teşkil ettiği, hastaların yaklaşık %30'unda atriyum fibrilasyonu bulunduğu kaydedildi. Çalışma hastalarının temel demografik özellikleri tablo 9'da özetlenmiş olup, daha detaylı bilgiler ek bölüm tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri

Hasta Sayısı, n	200
Yaş (yıl)	64±10
Kadın hasta, n (%)	48 (%24)
İskemik kalp hastalığı, n (%)	147 (%74)
Dilate kardiyomiyopati, n (%)	53 (%27)
Hipertansiyon, n (%)	125 (%63)
Diabetes Mellitus, n (%)	77 (%38)
Hiperlipidemi, n (%)	81 (%41)
Atriyum fibrilasyonu, n (%)	60 (%30)
Sigara, n (%)	53 (%27)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, n (%)	36 (%18)
Kronik böbrek hastalığı (evre4-5), n (%)	16 (%8)
Fonksiyonel kapasite	
NYHA 1	33
NYHA 2	146
NYHA 3	21
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	25±7
Sistolik kan basıncı (mmhg)	113±17
Diyastolik kan basıncı (mmhg)	68±11
Kalp hızı (Sinüs ritmi) (atım/dk)	74±15
Ortalama kalp hızı (AF) (atım/dk)	84±15

Kullanılan ilaçlara bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunun ADE inhibitörü (veya ARB), β -bloker ve mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) gibi KY'de sağ kalımı uzattığı ispatlanmış ilaçları almakta olduğu görüldü. Kullanılan bu ilaçların yanı sıra hastaların yaklaşık 2/3'üne ICD ve KRT-D cihazları takılmıştı. Hastaların kalp yetersizliğine yönelik olarak kullandığı ilaç ve ilaç dışı tedavilerin detayları tablo 10'da özetlenmiştir. Tedaviler hakkında daha kapsamlı bilgilendirme ek bölüm tablo 3-6'da yapılmıştır.

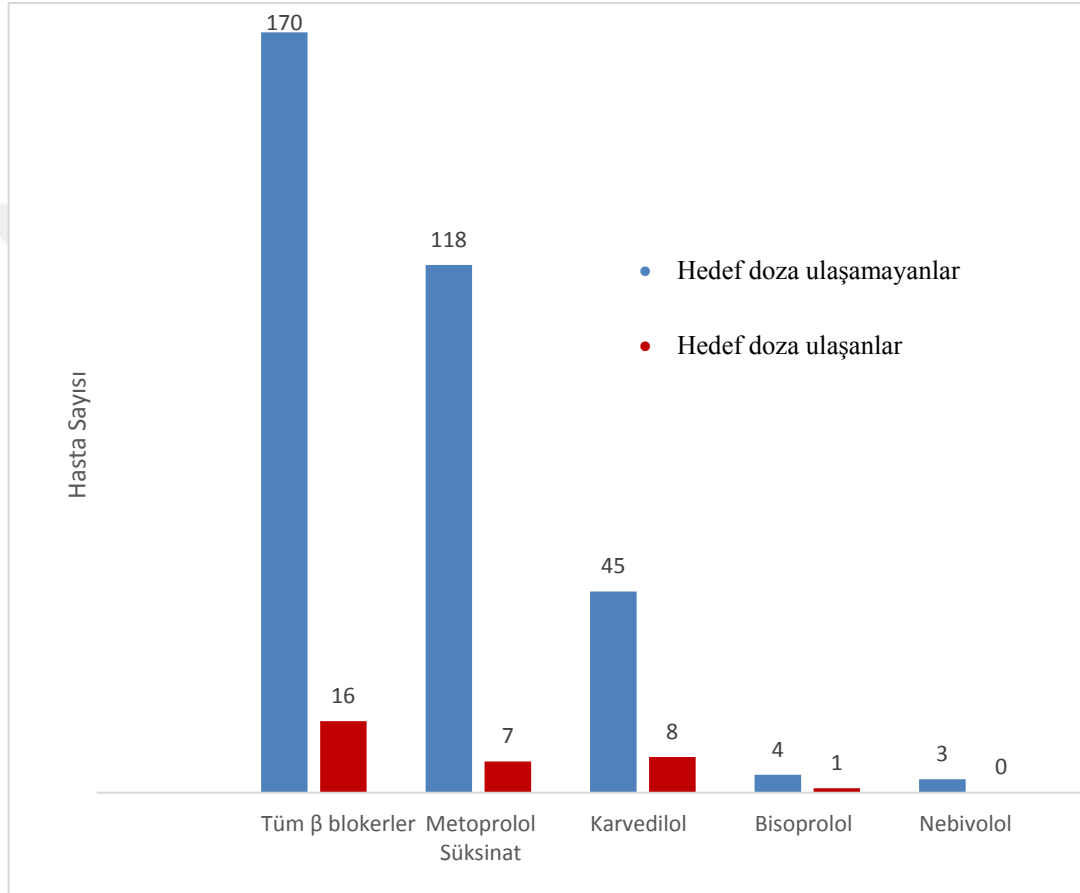
Tablo 10. Hastalara kalp yetersizliği nedeniyle uygulanan ilaç ve ilaç dışı tedaviler

Metoprolol süksinat, n (%)	125 (%63)
Karvedilol, n (%)	53 (%27)
Bisoprolol, n (%)	5 (%3)
Nebivolol, n (%)	3 (%2)
ADE inhibitörü, n (%)	112 (%56)
ARB, n(%)	53 (%27)
MRA, n (%)	139 (%70)
Diüretik, n (%)	144 (%72)
Digoksin, n (%)	46 (%23)
Ivabradin, n (%)	28 (%14)
Amiodarone, n (%)	12 (%6)
Nitrat, n (%)	19 (%10)
İKD/KRT, n (%)	101/29 (%51/%15)

Özel olarak β -blokerler incelendiğinde 186 hastanın (%93) KY kılavuzlarında önerilen dört değişik β -bloker grubundan (metoprolol süksinat, karvedilol, bisoprolol, nebivolol) bir tanesini kullandığı görüldü. En fazla tercih edilen β -bloker metoprolol süksinat (%62) ve karvedilol (%26) idi. Çalışma grubunda β -blokerlerin tercih edildikleri ortalama dozlar metoprolol süksinat için 57 mg, karvedilol için 21 mg, bisoprolol için 6 mg ve nebivolol için 5 mg olarak hesaplandı. Bu dozlar metoprolol süksinat ve karvedilol'ün KY hastalarında mortaliteyi azalttığını gösteren MERIT-HF (4) ve COPERNICUS (5) çalışmalarında kullanılan ortalama dozların çok altındaydı (metoprolol için 159 mg'a karşılık 57 mg, karvedilol için 37 mg'a karşılık 21 mg).

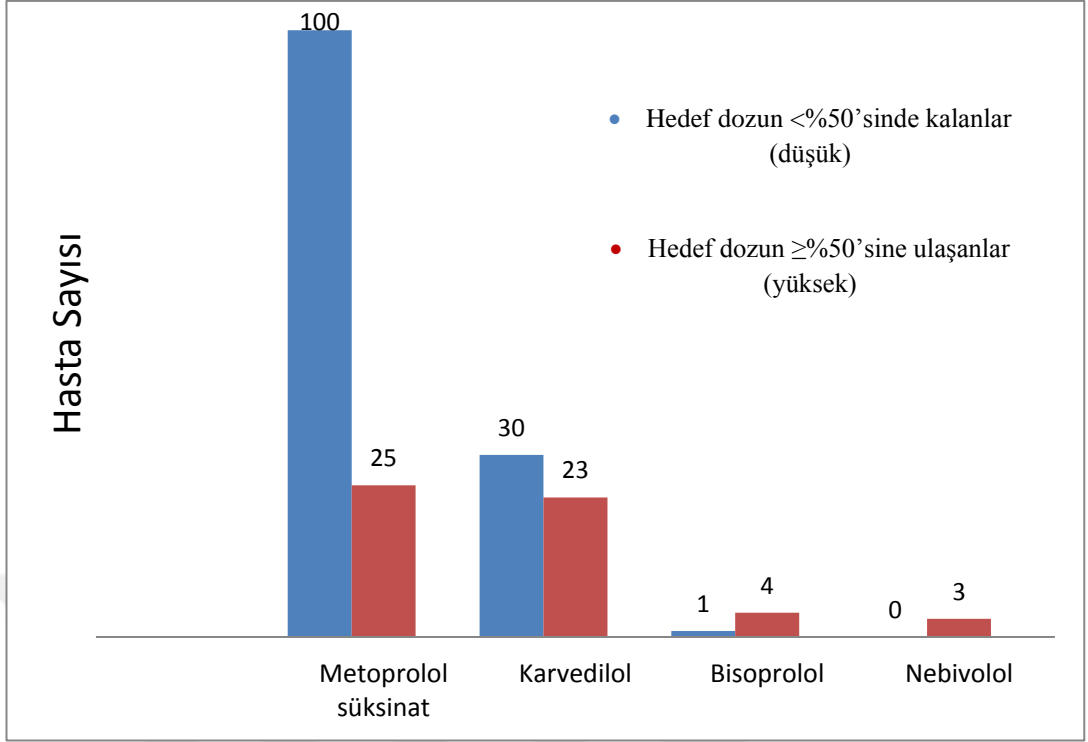
Bisoprolol ve nebivolol grubunda hasta sayısı çok az olduğu için kendilerine ait büyük çalışmaların verileri ile karşılaştırma yapılamadı.

Çalışma popülasyonunda hedef dozda β -bloker kullanım oranı sadece %9 idi. Ayrı ayrı incelendiğinde bu oran metoprolol süksinat için %5, karvedilol için ise %15 olarak tespit edildi (Şekil 6).

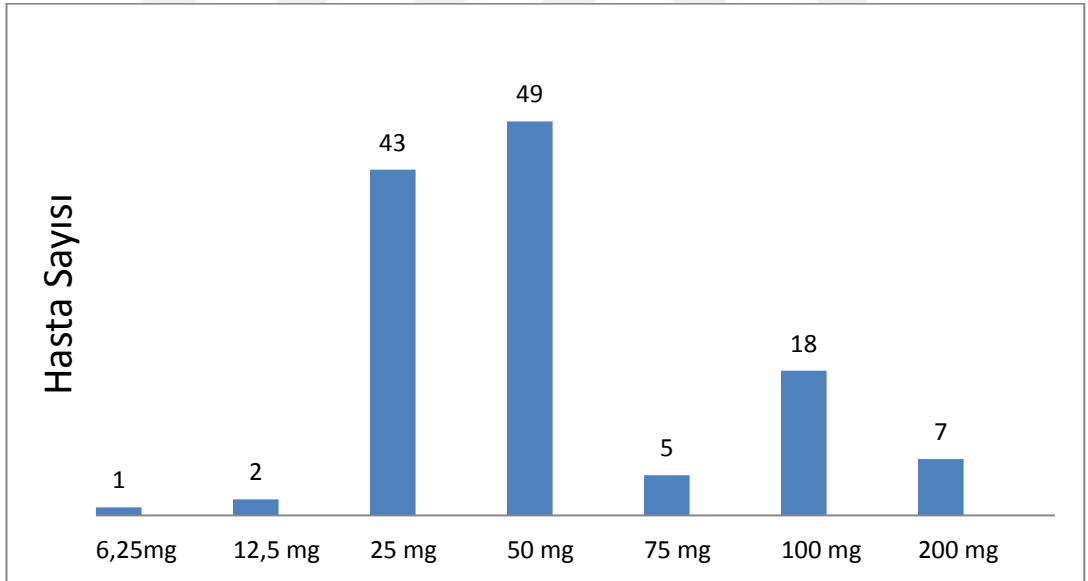


Şekil 6. β -blokerlerde hedef doza ulaşım oranları

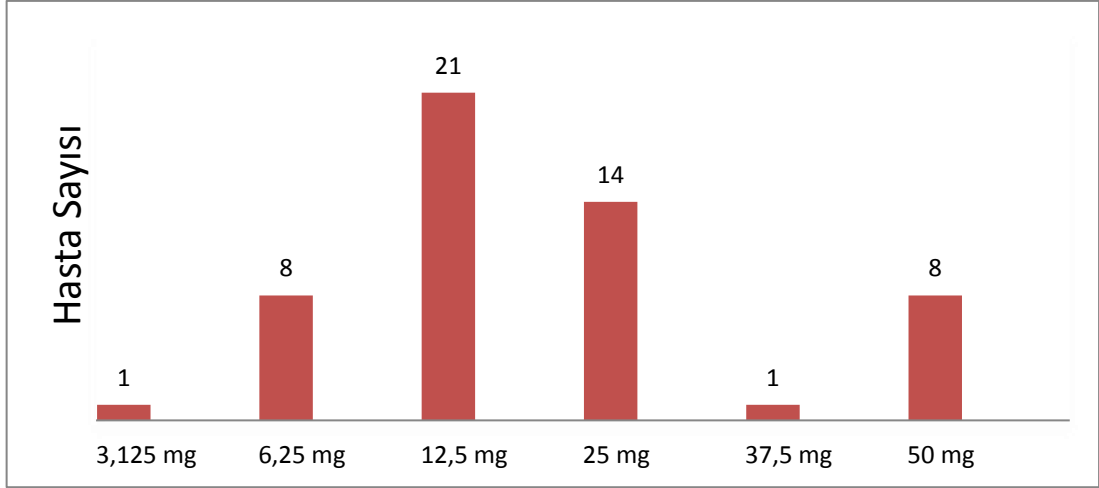
β -bloker kullanan 186 hastanın 55'inde (%30) hedeflenen dozun %50'si veya üzerine ulaşılabildiği görüldü (şekil 7). Metoprolol süksinat kullanan hastalarda daha çok 25 ve 50 mg dozlar kullanılırken karvedilol hastalarında hekimler sıklıkla 12,5 mg ve 25 mg dozları tercih etmişlerdi (şekil 8,9).



Şekil 7. Farklı β -blokerlerin düşük ve yüksek doz kullanım oranları



Şekil 8. Metoprolol süksinat doz dağılımı



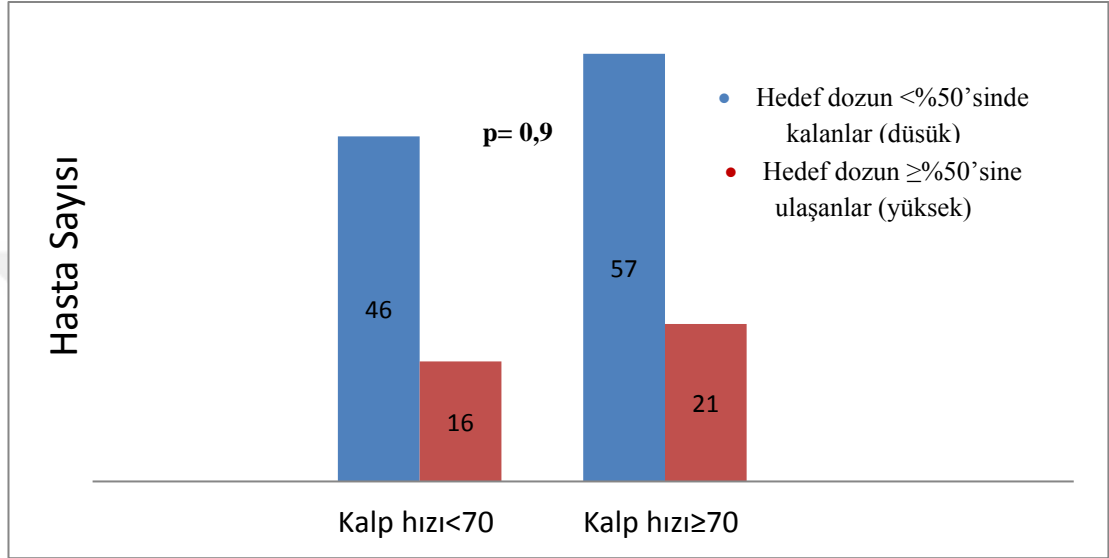
Şekil 9. Karvedilol doz dağılımı

Çalışma popülasyonunda β -bloker kullanmayan hasta sayısı sadece 14 idi (%7). Bu grubun tamamı erkeklerden oluşmaktaydı. β -bloker kullanımına engel durumlara yönelik değerlendirmede 1 hastada Raynaud fenomeni, 3 hastada ise aktif bronkospazm nedeni β -bloker başlanmadığı bilgisine ulaşıldı. Geriye kalan 10 hastada β -bloker kullanımına engel teşkil edecek bir durum tespit edilmedi. Düşük doz β -bloker kullanan hastalarla yüksek doz β -bloker kullanan hastalar karşılaştırıldığında düşük doz tercihinin neden olabilecek özel bir farklılık gözlenmedi (tablo 11).

Tablo 11. Düşük ve yüksek doz β -bloker kullanan hastaların karşılaştırılması

	Hedef dozun $\leq 50\%$ sine kalanlar (n=131)	Hedef dozun $\geq 50\%$ sine ulaşanlar (n=45)	p değeri
Yaş	65	61	0,57
Kadın cinsiyet, n (%)	34 (%25)	13 (%29)	0,845
Kalp hızı (atım/dk)			
➤ Sinüs Ritmi	74	74	0,81
➤ Atriyum Fibrilasyonu	83	77	0,72
Sistolik Kan Basıncı (mmhg)	113	115	0,63
Diyastolik Kan Basıncı (mmhg)	64	71	0,38
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	25	26	0,68
NYHA, n, (%)			
➤ II	93	29	0,71
➤ III	13	5	
β -blokerlere ait yan etki bildirimi (bradikardi, erektil disfonksiyon vb.)	0	0	-

Kalp hızının düşük olması β -bloker kullanımında hedef doza ulaşmaya engel olabilecek bir parametre olarak ayrıca irdelendi. Çalışmamızda sinüs ritmine sahip hastaların oranı %70 idi. Bunların %44'ünün kalp hızı 70 atım/dk'nın altında idi. Kalp hızının 70'in altında veya üstünde olmasının β -bloker doz tercihinde farklılık yaratmadığı görüldü ($p=0,9$) (Şekil10).



Şekil 10. Kalp hızına göre β -bloker doz tercihi

Hasta grubumuzun β -blokerleri ağırlıklı olarak düşük doz kullandığını tespit etmemiz üzerine bu durumun sadece β -blokerlere özgü bir durum olup olmadığını anlamak için KY tedavisinin bir diğer önemli ilaç grubu olan RAS blokerleri (ADE inhibitörü ve ARB) için de aynı analiz tekrarlandı. Bu ilaç grubunu kullanan 165 hastanın sadece %10'unda optimal doza ulaşıldığı görüldü. Optimal dozun %50'si ve üzerine ulaşılan hasta oranı ise %45 idi.

5. TARTIŞMA

İki yüz tane düşük EF'li KY hastasının yer aldığı çalışmamızda hastaların %93'ünün kılavuzların önerdiği β -blokerlerden bir tanesini kullandığı tespit edilmiştir. En fazla tercih edilen β -blokerler sırasıyla metoprolol süksinat (%62) ve karvedilol (%26) olmuştur. β -blokerlerin KY kılavuzlarında önerilen hedef dozda kullanım oranı %9'da kalmıştır. Ortalama günlük doz; metoprolol süksinat kullanan hastalarda 57 mg, karvedilol kullananlarda ise 21 mg olarak tespit edilmiştir. Bu ortalama dozlar adı geçen moleküllerin onay almasına vesile olan klinik çalışmalardakilerle kıyaslandığında oldukça düşüktür (MERIT-HF çalışmasında ortalama metoprolol süksinat dozu 159 mg, COPERNICUS çalışmasında ortalama karvedilol dozu 37 mg).

İngiltere'de Calvert ve arkadaşlarının (16) 9311 kalp yetersizliği hastasının verilerine dayanarak yapmış oldukları çalışmada hastaların sadece %12'sinin kılavuzların önerdiği optimal β -bloker dozuna erişebildikleri saptanmıştır. Yine İngiltere kaynaklı bir başka geriye dönük araştırmada (17) bu oran %33 bulunmuştur. İki makalede de araştırmacılar bu oranların yükseltilmesi gerektiği konusunda görüş birliği içinde kalmışlardır.

Konuyla ilgili yapılmış büyük çaplı çalışmalardaki β -bloker hedef doza ulaşma oranları çalışmamızda tespit edilenden daha yüksek olmakla birlikte önemli farklılıklar gösterdiği görülmektedir. HF-ACTION çalışmasında (43) EF'si %35'in altında olan 2331 hasta 2,5 yıl takip edilmiş ve hedef doza ulaşım oranı %48 bulunmuştur. Kalp hızını düşürerek etki gösteren ivabradin ile yapılan SHIFT çalışması (54) EF'si <%35 ve sinüs ritminde olup kalp hızı 70/dk'nın üzerinde olan 6505 KY hastasında gerçekleştirilmiştir. Veriler incelendiğinde hedef doza ulaşım oranının %26 olduğu görülmüştür. Avrupa genelinde 41 değişik merkezden toplam 883 yaşlı hastanın dahil edildiği CIBIS-ELD (67) çalışmasında ise hedef doza ulaşım oranı %31 olarak belirlenmiştir.

Türkiye'nin de katılımı ile 2011-2013 yılları arasında gerçekleştirilen Avrupa KY kayıt çalışmasında (18) 7464 kronik düşük EF'li hasta ileriye yönelik olarak KY

ilaçlarına uyum açısından değerlendirilmiştir. β -bloker kullanımı irdelendiğinde hedef doza ulaşılan hasta sayısı %18 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın üzerinden 5 yıl geçmesine karşın çalışma popülasyonumuzda bu oranın yukarıya çekilememiş olması kaygı vericidir.

Kılavuzlarda hedef doza ulaşılamayan hastalar için önerilen yaklaşım *tolere edilebilen maksimal doza* çıkılmasıdır. Bu açıdan bakıldığında hedef dozun en az %50'sine ulaşılması da bir başarı kriteri olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda hedef dozun en az %50'sine ulaşılma oranı %30 olarak bulunmuştur. Bu oran BIOSTAT-CHF (44) çalışmasında %40, HF-ACTION (43) çalışmasında ise %71 olarak bildirilmiştir.

Bilindiği gibi KY tedavisinde β -bloker kullanımı doz titrasyonu esasına göre yapılmaktadır. Hastanede düşük dozda başlanan ilaçların dozları taburculuk sonrası poliklinik kontrollerinde artırılmakta ve hedef doza ulaşmaya çalışılmaktadır. Kontrollerde bradi-aritmilerin tespit edilmesi, aktif bronkospazm varlığı, ciddi semptomatik periferik arter hastalığı bulguları olması gibi durumlar ilaç dozunun artırılmasına engel olabilmektedir. Ayrıca hastanın kalp yetersizliğinin kötüleşmesi, volüm yükünün artması, kan basıncının düşük seyretmesi ya da halsizlik, kabus görme, erektil disfonksiyon, depresyon gibi ilaca bağlı olduğu düşünülen yan etkilerin gözlenmesi de β -bloker dozunun artırılmasındaki engeller olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çalışmamızda düşük dozda kalan hastalar incelendiğinde yukarıda adı geçen faktörlerin düşük doz tercihinde bir gerekçe olarak önemli rol oynamadığı görülmüştür. Bu bulgumuzun olası bir açıklaması verilerin retrospektif olarak toplanıp, değerlendirilmesidir. Örneğin hekim hastanın volüm yükünü artmış gördüğü veya β -blokere bağlı bir yan etki saptadığı için doz artımına gitmediği halde bunu dosyaya düzgün olarak kaydetmemiş olabilir. Öte yandan kan basıncı, kalp hızı gibi her hastada kayıt altında olan parametreler incelendiğinde çoğu hastada β -bloker dozunun düşük kalmasını izah edecek özel bir duruma rastlanmamıştır. Enteresan olarak kalp hızı 70 atım/dk'nın altında olan hastalarla 70 atım/dk'nın üstünde olan hastalardaki β -bloker doz tercihleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda β -bloker doz seçiminde gözlemlediğimiz düşük doz tercih durumu ADE inhibitörleri için de tespit edilmiştir. Özel bir sebep olmamasına rağmen bu ilaç grubunda da hedef dozlara ulaşım oranı beklenenin oldukça altında kalmıştır. Bu bulgu düşük doz tercihinin rasyonel bir uygulama olmaktan çok yerleşik keyfi bir uygulama olduğu görüşünü desteklemektedir.

Yüksek doz kullanımına uygun hastalarda düşük doz β -bloker kullanımını izah edebilecek durumlardan biri hekimlerin doz artırımının önemi konusunda yeterince bilgi sahibi olmamasıdır. Kliniğimizde yapılan bir çalışma olduğu için fikir yürütmek gerekirse bu durumun çalışmamız için geçerli olduğu kanaatinde değiliz. Poliklinikte çalışan meslektaşlarımızla çeşitli vesilelerle yaptığımız görüşmelere dayanarak hedef β -bloker dozlarına aşına olduklarını rahatlıkla söyleyebiliriz.

İkinci bir açıklama bilinmesine rağmen bu bilginin günlük pratikte uygulanmasına gerekli özenin gösterilmemesidir. β -blokerlerin KY hastasında sağ kalımı artırdığı artık yerleşik bir bilgidir. Kontrol sırasında hastanın aldığı ilaçlar içinde β -blokeri gören hekim bu beklentinin karşılandığını düşünerek hastanın kullanageldiği dozu değiştirme ihtiyacı duymuyor olabilir.

Hedef doza ulaşmak için gerekli titrasyonun yapılmaması konusunda belki de en gerçekçi açıklama mevcut poliklinik koşullarıdır. Kalp yetersizliği hastası polikliniğe kontrol için geldiğinde tedavinin optimizasyonu için ciddi bir süre ayrılması gerektiği aşıkardır. Maalesef göreceli olarak daha az sayıda hasta yükü olan üniversite hastanelerinin polikliniklerinde dahi bu sürenin bulunması mümkün olamamaktadır. Kalp yetersizliği hastasının hipertansiyon veya koroner arter hastasıyla kıyaslandığında anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi ve tedavi planlaması için daha fazla zaman talep eden bir hastalık olması da durumu zorlaştırmaktadır.

Bunların yanı sıra çoklu ilaç kullanımında ilaç etkileşimi kaygısı, hastaların yüksek doz ilaç kullanımına gönülsüz olması ve hiçbir bilimsel kanıt olmamasına rağmen Türk hastaların β -bloker toleransının daha düşük olduğu yönündeki yaygın inanış da hedef doza ulaşma konusundaki başarısızlığa katkı sağlamış olabilir.

Öte yandan KY hastasında yaşam kurtaran tedavilerden biri olan β -blokerlerin dozdan bağımsız olarak işe yaradığı görüşü de bir gerekçe olabilir. Kılavuzların aksine hedef doza çıkılmasa bile eğer kalp hızı yeterince düşürülmüşse beklenen faydanın sağlanacağı yönünde çalışma sonuçları mevcuttur (68, 69).

Son yıllarda tıp konusunda ilerlemiş ülkelerde KY hastalarının takibi için ayrı polikliniklerin açılması yaygınlaşmıştır. Önde gelen kardioloji merkezlerinin hemen hepsinde KY hastaları için ayrı değerlendirme alanları ve ekipleri mevcuttur. Hastaların anamnezlerinin, muayenelerinin, istenilen tetkiklerin ve tedavi planlamasının belli algoritmelere dayandırılarak yapıldığı bu merkezlerde hem hasta memnuniyeti artmakta hem de tedavi optimizasyon oranları ciddi derecede yükselmektedir(70,71).Bu polikliniklerin ülkemizde yaygınlaşması durumunda β -bloker dozu dahil KY tedavisinde hedeflenen bir çok değere ulaşım oranının ciddi derecede yükseleceği inancındayız.

Sonuç olarak, çalışmamızda düşük EF'li KY hastalarında β -bloker kullanımının son derece yaygın olmasına karşın hedef doza ulaşım oranının çok gerilerde kaldığını gözlemledik. Bu durumun sadece β -blokerlere özgü olmadığını, KY tedavisinde yer alan diğer ilaçlar için de geçerli olabileceğini gördük. Ayrıca düşük doz tercihinin hastaların ilacı tolere edememesi veya ilaç dozunun yükselmesine engel olan bir patolojinin varlığı gibi sebeplerden kaynaklanmadığını tespit ettik.

Kalp yetersizliği hastalarında hedef doz β -bloker kullanımıyla gerçekleşen sağ kalım artışının düşük doz kullanımda gerçekleşmeyeceği, en azından beklenen oranda gerçekleşmeyeceği kaygısından yola çıkarak KY hastalarında tedavi optimizasyonuna daha fazla özen gösterilmesi gerektiği sonucuna vardık.

6. ÖZET

Giriş: Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte görülme sıklığı her geçen gün artan kalp yetersizliği (KY) yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalıktır. Avrupa kardioloji derneğinin (European Society of Cardiology) 2016 yılında yayınladığı KY kılavuzunda hastalar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlerine göre gruplara ayrılmış olup EF'si %40'ın altında olan hastalar düşük EF'li KY olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda faydası ispatlanmış tedavi protokollerini uygulayarak sağ kalımı önemli derecede azaltmak mümkündür. Sağ kalımı azalttığı gösterilen ilaç gruplarından bir tanesi β -blokerlerdir. Ne var ki değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda β -blokerlerin kılavuzlar tarafından önerilen hedef dozların oldukça altında kullanıldığı bildirilmiştir. Hedef doza ulaşılmaması durumunda bu ilaç grubundan beklenen faydanın sağlanamayacağı konusunda çeşitli makaleler yayınlanmıştır.

Çalışmamızın amacı hastanemizde düşük EF'li KY tanısıyla takip edilen hastalarda β -blokerlerin tavsiye edilen dozlarda kullanılıp kullanılmadığını test etmektir. Uygun dozda kullanılmayan hastalarda dozun neden düşük tutulduğunu anlayabilmek için varsa belirleyici faktörleri bulmak da diğer bir araştırma amacımızdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza düşük EF'li KY tanısıyla takip edilen 18 yaşından büyük 200 hasta dosyaları retrospektif taranarak dahil edildi. Elli dört hasta poliklinik başvuruları sırasında çalışmaya alındı. Geriye kalan 146 hasta ise son bir yıl içerisinde poliklinik girişi şartı göz önünde bulundurularak Avicenna sisteminden KY için uygun ICD kodu (I-50) girilip, geriye dönük tarama yapmak suretiyle çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamında demografik, klinik ve laboratuvar bulguları ile kullanılan ilaçlar ve dozları SPSS programı kullanılarak kayıt altına alındı. Hastalarda kullanılan farklı β -bloker türleri (metoprolol, karvedilol, bisoprolol, nebivolol), ortalama β -bloker dozu, hedef doza ulaşma oranları tüm β -blokerler için ve farklı β -bloker türleri için ayrı ayrı hesaplandı. Daha önceki çalışmalar ışığında hastalar hedef β -bloker dozunun %50'sinden az (düşük doz) ve %50 ve üzerinde

(yüksek doz) kullanım oranlarına göre de sınıflandırıldı. Düşük dozda kalan hastalarla, hedef doza ulaşan ya da göreceli olarak yüksek doz kullanılan hastalar arasındaki farklılıkları tespit etmek için istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya aldığımız hastaların %93'ü kılavuzların önerdiği β -blokerlerden bir tanesini kullanıyordu. En fazla tercih edilenler sırasıyla metoprolol süksinat (%62) ve karvedilol (%26) idi. Ortalama günlük doz; metoprolol süksinat kullananlarda 57 mg (hedef doz 200 mg), karvedilol grubunda ise 21 mg (hedef doz 50 mg) olarak belirlendi.

β -blokerlerin KY kılavuzlarında önerilen hedef dozda kullanım oranı %9 olarak bulundu. Yüksek doz (hedef dozun en az %50'sini kullananlar) β -bloker kullanım oranı ise %30 idi.

Düşük dozda kalan hastalarla, hedef doza ulaşan ya da göreceli olarak yüksek doz kullanılan hastalar demografik, klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında düşük doz kullanımını izah edebilecek bir özellik ile karşılaşmadı.

Sonuç: Çalışmamızda düşük EF'li KY hastalarında β -bloker kullanım oranını oldukça yüksek bulmamıza karşın tercih edilen dozların kılavuzlarda önerilen dozların oldukça altında kaldığını gözlemledik. Kalp yetersizliği hastalarında hedef doz β -bloker kullanımıyla gerçekleşen sağ kalım artışının düşük doz kullanımda gerçekleşmeyeceği, en azından beklenen oranda gerçekleşmeyeceği kaygısından yola çıkarak KY hastalarında tedavi optimizasyonuna daha fazla özen gösterilmesi gerektiği sonucuna vardık.

7. SUMMARY

Introduction: As the world population gets older, heart failure (HF) is an illness we see more and more everyday, and it has a high rate of mortality and morbidity. In the Heart Failure guideline of European Society of Cardiology published in 2016 patients have been grouped based on the value of their left ventricular ejection fraction (EF) and patients with less than 40% EF have been defined as reduced EF HF. In these patients it is possible to use the treatment protocols that have been proven beneficial to increase the chance of survival. One of the drug classes that increase the chance of survival is β -blockers. But it has been reported that in studies done at different centers, β -blockers were being used way less than the suggested dosages. Various articles have been published on issue that if the target dosage is not reached, the benefits expected from the drug class would not be seen.

Purpose of the study is to test if the β -blockers are used in the suggested dosages for patients diagnosed with reduced EF HF at our hospital. Finding out the reason why and/or if there are determinants for patients who are given less than the suggested dosage is another purpose of our study.

Material and Method: 200 HFrEF diagnosed patients over the age of 18 has been a part of our study. 54 patients were taken into the study by polyclinic applications. Other 146 patients were taken into study with the condition of polyclinic admission in the last year by entering the appropriate ICD code for HF (I-50) into the Avicenna system and scanning retrospectively. For all patients involved demographic, clinical and laboratory symptoms along with the used drugs and their dosages were recorded using the SPSS program. All the β -blocker types (metoprolol, carvedilol, bisoprolol, nebivolol) used on the patients, average β -blocker dosage, rate of reaching the target dosage were calculated separately for all β -blockers and different β -blocker types. In light of past researches patients were grouped also by usage rates such as less than 50% of the target β -blocker dosage (low dosage) or

50% or more (high dosage). Statistical analyses to detect the differences between patients that stopped at low dosage and patients who have reached the target dosage or used relatively high dosage.

Findings: 93% of the patients taken into the study were using one of the β -blockers suggested by the guides. Most used ones were metoprolol succinate (62%) and carvedilol (26%). Average daily dosage was designated as; 57 mg for patients using metoprolol succinate (target dosage being 200 mg), 21 mg for patients using carvedilol (target dosage being 50 mg).

B-blockers rates of being used at the CF guide's suggested target dosage was found to be 9%. High dosage (using at least 50% of the target dosage) β -blocker usage rate was 30%.

There were no findings accounting for using low dosage when patients who were at a low dosage and patients who reached target dosage or used relatively high dosage were compared on the base of demographic, clinical and laboratory symptoms.

Conclusion: In our study we observed that even though β -blockers were used at high rates for patients diagnosed with HFrEF, the dosages were way below the suggested dosage. Our concern on the basis of the survival increase in cardiac failure patients by β -blockers would not take place with low dosage usage, or at least would not happen at the expected rate led us to conclude that more care should be used for treatment optimization for HFrEF patients.

Key Words: HFrEF, β -blockers, target dose, high dose, low dose

8. KAYNAKÇA

- 1) Değertekin M, Erol Ç, Ergene O ve ark. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Türk Kard Dernegi Arş* 2012;40:298-308
- 2) Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB ve ark. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1993;22: 6-13
- 3) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD ve ark. 2016 ESC guidelines diagnosis and treatment acute and chronic heart failure. *Eur J H Fail* 2016;18:891-975
- 4) Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg G ve ark. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- 5) Packer M, Coats AJ, Fowler MB ve ark. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001;344:1651-8.
- 6) Brunhuber WK, Hofmann R, Kühn P ve ark. In Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): *Lancet* 1999;353:9-13.
- 7) Flather MD, Shibata MC, Coats AJ ve ark. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
- 8) Swedberg K, Gundersen T, Kareld L ve ark. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Eng J Med* 1987; 16:1429-35.
- 9) Julian DG, Moss AJ, Murray GD ve ark. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
- 10) Cohn NJ, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Eng J Med* 2001;345:1667-75
- 11) Pitt B, Zannad F, Remme WJ ve ark. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med* 1999;341:709-17.

- 12) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ ve ark. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Eng J Med* 2002;346:877-83.
- 13) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E ve ark. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med* 2005;352:1539-49.
- 14) Lund LH, Edwards LB, Benden C ve ark. Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report-2015. *J Heart and Lung Transplant* 2015;34:1244-54.
- 15) Bristow M, Gilbert EM, Abraham WT ve ark. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects with Chronic Heart Failure. *Circulation* 1996;94:2807-16.
- 16) Calvert M, Shankar A, McManus R ve ark. Evaluation of the management of heart failure in primary care. *Family Practice* 2009;26:145-53.
- 17) Kalra P, Morley C, Barnes S ve ark. Discontinuation of beta blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study. *Intern J of Cardiol* 2013;167:2695-99
- 18) Maggioni AP, Anker S, Dahlström U ve ark. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:808-17.
- 19) Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
- 20) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC ve ark. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
- 21) Ceia F, Fonseca C, Mota T ve ark. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531-39.
- 22) Schwinger RH, Bohm M, Koch A ve ark. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res* 1994;74:959-69

- 23) Kjaer A, Hesse B. Heart Failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol* 2001;21:661-72.
- 24) Ceconi C, Curello S, Ferrari R ve ark. Catecholamines: the cardiovascular and neuroendocrine system. *Eur Heart J* 1998;19:2-6.
- 25) Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ ve ark. Turning of the signal: desensitization of beta - adrenergic receptor function. *FASEB J* 1990;4:2881-9.
- 26) Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004;50:1503-10.
- 27) Waagstein F, Hjalmarson A, Wasir HS ve ark. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effect of practolol. *Br Heart J* 1974;36:1109-21.
- 28) Waagstein F, Hjalmarson A, Wasir HS ve ark. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022-6.
- 29) Cohn JN, Levine B, Olivari MT ve ark. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984;311:819-23.
- 30) Bristow MR, Ginsburg R, Umans V ve ark. Beta-1 and Beta-2 adrenergic receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: Coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta-1 receptor down - regulation in heart failure. *Circ Res* 1986;59:297-309.
- 31) Nakao K, Minobe W, Roden R ve ark. Myosin heavy chain gene expression in human heart failure. *J Clin Invest* 1997;100:2362-70.
- 32) Schaper J, Froede R, Hein S ve ark. Impairment of the myocardial ultrastructure and change of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;83:504-14.
- 33) Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol* 1960;5:370-82.

- 34) Kijawornrat A, Ziolo M, Roche BM ve ark. Effects of sarcolemmal Ca² entry, Ryanodine Function, and Kinase Inhibitors on a Rabbit Model of Heart Failure. *Int Heart J* 2010;51:285-90.
- 35) Zhu WZ, Wang SQ, Yang D ve ark. Linkage of β 1 adrenergic stimulation to apoptotic heart cell death through protein kinase – A independent activation of Ca/Calmodulin kinase II. *J Clin Invest* 2003;111:617-25.
- 36) Maczewski M, Mackiewicz U. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodeling and Ca handling in post – infarction rat heart. *Cardiovasc Res* 2008;79:42-51.
- 37) Reiken S, Wehrens WHT, Vest JA ve ark. Beta blockers restore Ca release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation* 2003;107:2459-66.
- 38) Koitabashi N, Arai M, Tomaru K ve ark. Carvedilol effectively blocks oxidative-stress mediated down-regulation of sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase 2 gene transcription through modification of Sp1 binding. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:116-24.
- 39) Andersson B. 3-year follow-up of patients randomised in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. *Lancet* 1998;351:1180-81.
- 40) Hjalmarson A, Kneider M, Waagstein F ve ark. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.
- 41) Staley NA, Noren GR, Rublein TG ve ark. Effect of early propranolol treatment in animal model of congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1984;18:561-66.
- 42) Eichhorn E, Domanski M, Anderson J ve ark. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001;344:1659-67.
- 43) Bristow M, Gilbert EM, Abraham WT ve ark. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. *Circulation* 1996;94:2807-16.

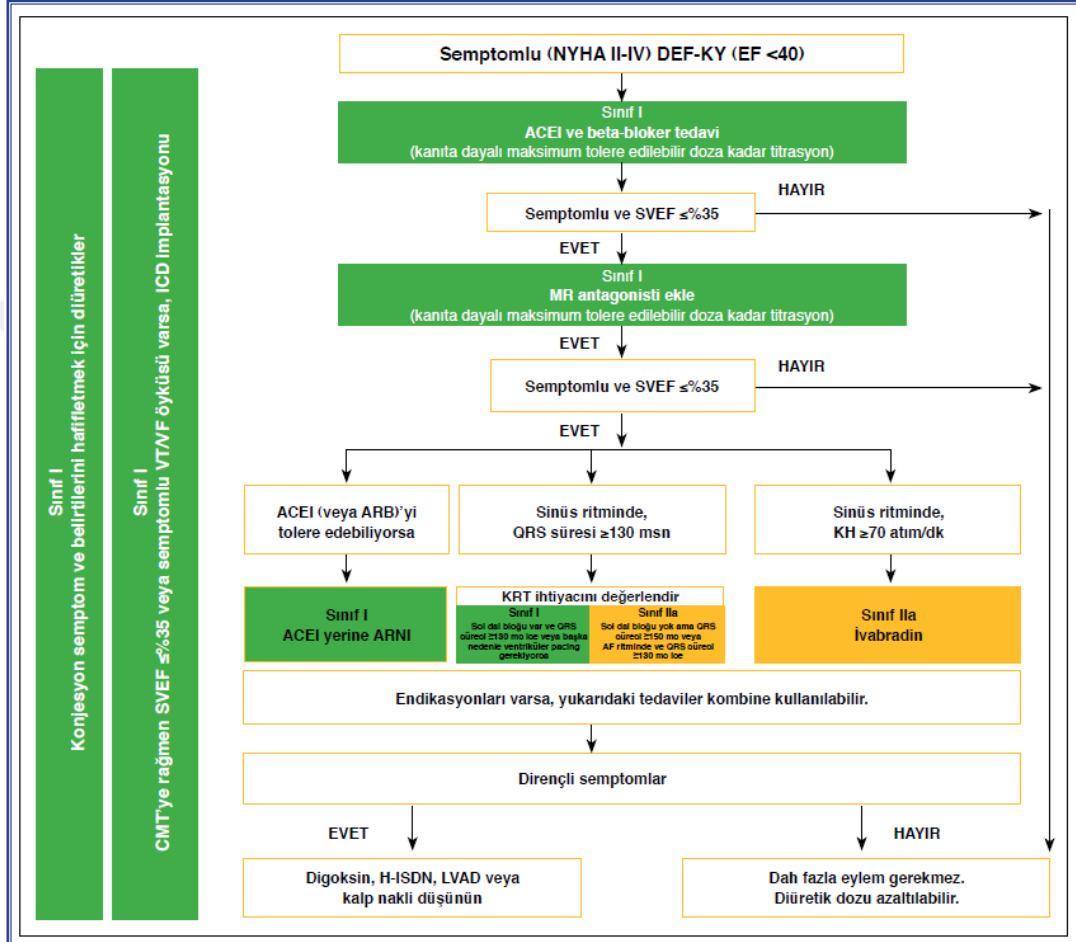
- 44) Voors AA, Anker SD, Cleland JG ve ark. A Systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure. *Eur J Heart Failure* 2016;6:716-26.
- 45) Yusuf S, Pitt B, Davis CE ve ark. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991;325:293-302.
- 46) Pfferrer MA, Braundwald E, Moye LA ve ark. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992;327:669-77.
- 47) Packer M, Poole-Wilson PA, Amstrong PW ve ark. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin- converting enzyme inhibitor Lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-18.
- 48) McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K ve ark. Effects of candesartan in patients chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converted-enzyme-inhibitors. *Lancet* 2003;362:767-71.
- 49) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S ve ark. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Lancet* 2003;362:772-76.
- 50) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ ve ark. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Eng J Med* 2003;349:1893-906.
- 51) Zannad F, McMurray JJ, Krum H ve ark. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Eng J Med* 2011;364:11-21.
- 52) Pitt B, Remme WJ, Zannad F ve ark. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;348:1309-21.
- 53) McMurray JJ, Packer M, Desai A ve ark. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *N Eng J Med* 2014;371:993-1004.

- 54) Swedberg K, Komajda M, Bohm M ve ark. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized-placebo controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
- 55) Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S ve ark. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1986;314:1547-52.
- 56) Cohn JN, Johnson G, Ziesche S ve ark. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991;325:303-310.
- 57) Taylor AL, Ziesche S, Yancy C ve ark. Combination of isosorbide dinitrate and hdyralazine in blacks with heart failure. *N Eng J Med* 2004;351:2049-57.
- 58) Packer M, Gheorgiade M, Young JB ve ark. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Eng J Med* 1993;329:1-7.
- 59) Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE ve ark. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;22:955-62.
- 60) Perry G, Brown E, Shiva T ve ark. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Eng J Med* 1997;336:525-33.
- 61) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J ve ark. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrilator in advanced chronic heart failure. *N Eng J Med* 2004;350:2140-50.
- 62) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS ve ark. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Eng J Med* 2009;361:1329-38.
- 63) Tang AS, Wells GA, Arnold M ve ark. Resynchronization /defibrillation for ambulatory heart failure trial. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:1-8.
- 64) Bardy GH, Lee KL, Mark DB ve ark. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Eng J Med* 2005;352:225-37.
- 65) Kadish A, Dyer A, Daubert JP ve ark. Prophylactic defibrillator implantation in patients with dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2004;350:2151-8.

- 66) Küçükaksu S. Target Therapy; Surgery: Ventricular Assist Device and Total Artificial Heart. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2008;1:12-33.
- 67) Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S ve ark. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure. *European J Heart Fail* 2011;13:670-80.
- 68) McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA ve ark. Beta blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-94.
- 69) Hori M, Okamoto H. Heart rate as a target of treatment of chronic heart failure. *J of Cardiol* 2012;60:86-90.
- 70) Green CP, Porter CB, Bresnahan DR ve ark. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *Am J Cardiol* 2000;35:1245-55.
- 71) Mishra S, Mohan JC, Nair T ve ark. Management protocols for chronic heart failure in India. *Ind Heart J* 2018;70:105-27.

9. EKLER

Ek-1. Ek Veriler (APPENDIX)



Şekil 1. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında tedavi algoritması

Tablo 1. Kalp Yetersizliğinde kullanılan ilaçların başlangıç ve hedef dozları

	BAŞLANGIÇ DOZU	HEDEF DOZU
ADE-İnhibitörleri		
Kaptopril	6,25 tid	50 tid
Enalapril	2,5 bid	20 bid
Lisinopril	2,5-5,0 od	20-35 od
Ramipril	2,5 od	10 od
Trandolapril	0,5 od	4 od
B-BLOKERLER		
Bisoprolol	1,25 od	10 od
Karvedilol	3,125 bıd	25 bıd
Metoprolol süksinat	12,5-25 od	200 od
Nebivolol	1,25 od	10 od
ARB		
Kandesartan	4-8 od	32 od
Valsartan	40 bıd	160 bıd
Losartan	50 od	150 od
MRA		
Spirolakton/Eplerenon	25 od	50 od
ARNI		
Sacubitril/Valsartan	49/51 bıd	97/103 bıd
If kanal blokeri		
Ivabradin	5 mg bıd	7,5 mg bıd
LOOP DİÜRETİKLER		
Furosemid	20-40 mg	40-240 mg
Torasemid	5-10 mg	10-20 mg
Bumetanid	0,5-1 mg	1-5 mg
TIAZİD DİÜRETİKLER		
Hidroklorotiazid	25 mg	25-100 mg
Bendroflumetiazid	2,5 mg	2,5-10 mg
Metolazon	2,5 mg	2,5-10 mg
İndapamid	2,5 mg	2,5-5 mg
K- TUTUCU DİÜRETİKLER		
Spirolakton/Eplerenon	12,5-25 mg	50 mg
Triamteren	25 mg	100 mg
Amilorid	2,5 mg	20 mg

Tablo 2. Hastaların karakteristik özellikleri (detaylandırılmış.)

Hasta Sayısı (n)	200
Yaş (ortalama)	64
Cinsiyet (E/K)	152/48
Aile Öyküsü	54
İskemik etiyoloji	147
Dilate KMP	53
Hipertansiyon(HT)	125
Diabetes Mellitus(DM)	77
Hiperlipidemi(HL)	81
Atriyum fibrilasyonu(AF)	60
Sigara	53
KOAH	36
KBH(evre 4-5)	16
Hipotiroidi	14
Kapak cerrahisi	15
NYHA fonksiyonel kapasite	
➤ Sınıf I	33
➤ Sınıf II	146
➤ Sınıf III	21
➤ Sınıf IV	
Ejeksiyon fraksiyonu (EF)	25
Ortalama SKB (mmhg)	113
Ortalama DKB (mmhg)	68
Ortalama kalp hızı (SR) (atım/dk)	74
Ortalama kalp hızı (AF) (atım/dk)	84
Metoprolol süksinat	125
Karvedilol	53
Bisoprolol	5
Nebivolol	3
ADE inh	112
ARB	53
MRA	139
➤ Spironolaktone	131
➤ Eplerenone	8
Diüretik	144
➤ Furosemide	137
➤ Torasemide	7
Digoksin	46
Ivabradine	28
➤ 2x5 mg	18
➤ 2x7.5 mg	10
Amiodarone	12
Antianginal	41
➤ Trimetazidine	20
➤ Nitrat	19
➤ Ranolazine	2
Anti-platelet	132
➤ ASA	105
➤ Klopidoğrel	21
➤ Tikagrelor	5
➤ Prasugrel	1
Anti-koagulan	73
➤ Warfarin	42
➤ Apiksaban	14

➤ Rivaroksaban	9
➤ Dabigatran	8
Anti-diyabetik	83
➤ OAD	53
➤ İnsülin	30
Statin	81
➤ Atorvastatin	71
➤ Rosuvastatin	10
PPI	100
İnhaler	32
Ek anti-ht tedavisi	12
İKD	130
➤ VVI	53
➤ DDD	48
➤ CRT-D	29

Tablo 3. Metoprolol süksinat doz dağılımı ve bazal karakteristik özellikler

	6,25 mg	12,5 mg	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	200 mg
Hasta Sayısı	1	2	43	49	5	18	7
Yaş (Ort)	80	73	63,7	65,9	70	60	63,7
Cinsiyet (E/K)	1/0	1/1	26/16	40/10	3/2	15/3	3/4
Tanı							
--İsk.Kmp	1						
--Dil.Kmp		2	34	41	3	8	4
--TakiKmp			8	9	2	10	3
Aile Öyküsü	-	-	10	15	1	3	2
SVEF(%)	30	17	25,5	26,3	25,5	24,6	26,7
Ort.SKb (mmhg)	100	95	114	116	107	111	129
Ort.DKB (mmhg)	65	65	57	80	67	73	59
Ort.KH							
--SR	84	85,5	72	74,3	75	78	80
--AF			82	89	85	72,3	84,5
Kullanım aralığı							
--Günde 1 kez	1	2	41	43	5	4	-
--Günde 2 kez			1	7		14	7
HT	-	-	29	31	2	9	4
DM	1	1	14	15	2	7	2
HL	-	-	14	24	2	7	4
KBH	-	-	4	5	-	1	-
KOAH	-	1	10	6	-	3	1
Sigara Öyküsü	-	1	10	10	2	5	1
Hipotiroidi	1	-	3	3	2	2	1
AF	1	-	13	9	3	6	2
AVR/MVR/TRA öyküsü	-	-	5	1	1	6	-
RAAS bloker kullanımı(n)	1	1	35	41	2	16	7
--ADE inh			25	31	1	8	5
--ARB	1	1	10	10	1	8	2
MRA kullanımı(n)- Spironolaktone(n/ mg)	-	2 2/19	26 24/25 2/25	33 32/25 1/38	2 2/18	14 12/27 2/25	6 6/25

Epleronone(n/mg)							
Diüretik(n) Furose mide(n/mg) Torasemide(n/mg)	1 1/80	2 2/120	28 25/75 3/200	27 27/5	6 5/104 1/200	16 15/80 1/100	7 7/40
OAK kullanımı(n) --Varfarin --Apiksaban --Dabigatran --Rivaroksaban	1 1	-	16 10 2 3 1	9 3 3 1 2	4 4	10 8 2	6 5 1
İvabradin kullanımı(n) --2x5 mg --2x7,5 mg		2 1 1	7 4 3	3 2 1		1 1	2 1 1
Antidiyabetik(n) --OAD --İnsülin	2 1 1	1 1	15 9 6	16 11 5	2 2	8 4 4	3 2 1
Antiplatelet(n) --ASA --Klopidogrel --Prasugrel --Tikagrelor	-	1 1	35 27 4 4	39 31 6 1 1	2 2	7 6 1	5 4 1
Statin(n) --Atorvastatin --Rosuvastatin	-	-	11 10 1	22 19 3	2 2	6 5 1	4 4
Amiodarone kullanımı(n)	-	-	3	3	1	1	-
PPI kullanımı(n)	1	2	20	25	2	13	4
Digoksin kullanımı(n)	-	1	9	5	1	7	2
Tiroid ilaç kullanımı(n)	1	-	3	3	2	2	1
İnhaler kullanımı(n)	-	1	10	6	-	3	1
Ek anti-ht kullanımı(n)	-	-	4	4	-	-	2
Antianginal kullanımı(n) --Nitrat --Ranolazin --Trimetazidine	-	-	5 2 3	11 5 6	-	5 4 1	-
NYHA ➤ I ➤ II ➤ III	1	1 1	5 33 5	13 33 3	1 2 2	3 13 2	2 5
İKD ➤ VVI ➤ DDD ➤ CRT-D	1		11 10 4	15 13 5	2 1	4 5 3	4 1

Tablo 4. Karvedilol doz dağılımı ve bazal karakteristik özellikler

	3,125 mg	6,25 mg	12,5 mg	25 mg	37,5 mg	50 mg
Hasta Sayısı	1	8	21	14	1	8
Yaş (Ort)	60	55	61,6	57,6	73	61,7
Cinsiyet (E/K)	0/1	8/0	17/4	12/2	1/0	6/2
Tanı						
--İsk.Kmp	1	8	16	8	1	3
--Dil.Kmp			5	6		5
--TakiKmp						
Aile Öyküsü	1	2	5	3	-	3
SVEF(%)	30	20,1	22,7	25,7	17,5	24,1
Ort.SKBB (mmhg)	90/60	119,3	105,9	112	120	116,7
Ort.DKB (mmhg)	60	76,7	65,2	69,2	80	75,6
Ort.KH						
--SR		84,5	72,8	68,5		63,5
--AF	75	93,5	78,3	74	75	79,2
Kullanım aralığı						
--Günde 1 kez	1	4	6	2	1	
--Günde 2 kez		4	15	12		8
HT	1	4	17	9	1	3
DM	1	6	9	8	-	1
HL	-	4	9	6	-	3
KBH	-	1	3	1	-	-
KOAH	-	2	5	-	-	1
Sigara Öyküsü	-	2	5	5	-	3
Hipotiroidi	-	-	1	-	-	1
AF	1	2	8	2	1	4
AVR/MVR/TRA öyküsü	-	-	-	-	-	-
RAAS bloker kullanımı(n)	1	7	17	12	1	8
--ADE inh		6	13	7		5
--ARB	1	1	4	5	1	3
MRA kullanımı(n)- Spironolaktone(n/mg)	1 1/25	6 6/29	19 18/34	10 10/23.7	1 1/25	4 4/25
Epleronone(n/mg)			1/25			
Diüretik(n)	1	7	17	9	1	5
Furosemide(n/mg)	1/40	6/66,6	17/56	9/44,4	1/40	5/36
Torasemide(n/mg)		1/200				
OAK kullanımı(n)	1	2	8	2	1	4
--Varfarin	1	1	4			2
--Apiksaban		1		1	1	1
--Dabigatran				1		1
--Rivaroksaban			4			
İvabradin kullanımı(n)	-	2	2	4	-	-
--2x5 mg		2	2	3		
--2x7,5 mg				1		
Antidiyabetik(n)	2	6	9	9	-	1
--OAD	1	4	6	6		1
--İnsülin	1	2	3	3		

Antiplatelet(n)	-	6	13	8	-	1
--ASA		5	10	6		1
--Klopidogrel		1	3	2		
--Prasugrel						
--Tikagrelor						
Statin(n)	-	4	9	8	1	1
--Atorvastatin		4	7	6	1	1
--Rosuvastatin			2	2		
Amiodarone kullanımı(n)	-	-	3	-	-	-
PPI kullanımı(n)	-	2	10	6	-	3
Digoksin kullanımı(n)	-	1	6	3	-	3
Tiroid ilaç kullanımı(n)	-	-	1	2	-	1
İnhaler kullanımı(n)	-	2	5	-	-	1
Ek anti-ht kullanımı(n)	-	-	1	1	-	-
Antianginal kullanımı(n)	-	1	4	4	1	1
--Nitrat			3	1		1
--Ranolazin			1	3	1	
--Trimetazidine		1	1			
NYHA						
➤ I		1	5	1		2
➤ II	1	7	15	12	1	6
➤ III			1	1		
➤ IV						
İKD						
➤ VVI			3	5		1
➤ DDD		4	6	4		2
➤ CRT-D	1	1	2	2	1	1

Tablo 5. Bisoprolol-Nebivolol doz dağılımı ve bazal karakteristik özellikler

	BİSOPROLOL			NEBİVOLOL
	2,5 mg	5 mg	10 mg	5 mg
Hasta Sayısı	1	3	1	3
Yaş (Ort)	84	69,3	60	61
Cinsiyet (E/K)	1/0	2/1	0/1	3/0
Tanı --İsk.Kmp --Dil.Kmp --TakiKmp	1	3	1	2 1
Aile Öyküsü	-	1	-	2
SVEF(%)	35	23,1	30	25
Ort.SKBB (mmhg)	120/70	110/60	145	120
Ort.DKB (mmhg)	70	60	75	73,3
Ort.KH --SR --AF	70	73 100	70	82,5 75
Kullanım aralığı --Günde 1 kez --Günde 2 kez	1	3	1	3
HT	-	3	1	2
DM	-	3	1	1
HL	-	1	1	1
KBH	-	-	-	1
KOAH	1	2	-	-
Sigara Öyküsü	1	2	-	-
Hipotiroidi	-	-	-	-
AF	1	1	1	1
AVR/MVR/TRA öyküsü	-	1	-	-
RAAS bloker kullanımı(n) --ADE inh --ARB	-	3 1 2	1 1	2 2
MRA kullanımı(n)-Spironolaktone(n/mg) Epleronone(n/mg)	-	2 2/25	-	2 2/25
Diüretik(n) Furosemide(n/mg) Torasemide(n/mg)	1 1/40	2 2/40	1 1/40	3 3/40
OAK kullanımı(n) --Varfarin --Apiksaban --Dabigatran --Rivaroksaban	1 1	1 1	1 1	1 1
İvabradin kullanımı(n) --2x5 mg --2x7,5 mg	-	-	-	1 1
Antidiyabetik(n) --OAD --İnsülin	-	2 1 1	1 1	1 1
Antiplatelet(n) --ASA --Klopidogrel --Prasugrel --Tikagrelor	-	4 3 1	-	2 2

Statin(n)	-	3	-	2
--Atorvastatin		3		2
--Rosuvastatin				
Amiodarone kullanımı(n)	-	-	-	-
PPI kullanımı(n)	1	-	-	2
Digoksin kullanımı(n)	-	2	1	-
Tiroid ilaç kullanım(n)	-	-	-	-
İnhaler kullanımı(n)	1	-	-	-
Ek anti-ht kullanımı(n)	-	-	-	-
Antianginal kullanımı(n)	1	2	-	1
--Nitrat	1			
--Ranolazin		1		
--Trimetazidine		1		1
NYHA				
➤ I				
➤ II			1	2
➤ III	1	3		1
➤ IV				
ICD				
➤ VVI			1	1
➤ DDD		1		1
➤ CRT-D		1		1

Tablo 6. Beta bloker kullanmayan grubun bazal karakteristik özellikleri

Hasta Sayısı	14
Yaş (Ort)	63,7
Cinsiyet (E/K)	14/0
Tanı	
--İsk.Kmp	10
--Dil.Kmp	4
--TakiKmp	
Aile Öyküsü	6
SVEF(%)	21
Ort. SKB (mmhg)	106,4
Ort. DKB (mmhg)	65
Ort. KH	
--SR	78,5
--AF	94
HT	9
DM	5
HL	5
KBH	-
KOAH	4
Sigara Öyküsü	6
Hipotiroidi	-
AF	4
AVR/MVR/TRA öyküsü	1
RAAS bloker kullanımı(n)	10
--ADE inh	7
--ARB	3
MRA kullanımı(n)	11
Spirolaktone(n/mg)	9(30,5)
Epleronone(n/mg)	2(25)
Diüretik(n)	10
Furosemide(n/mg)	9(48,8)
Torasemide(n/mg)	1(200)
OAK kullanımı(n)	5
--Varfarin	1
--Apiksaban	1
--Dabigatran	2
--Rivaroksaban	1
İvabradin kullanımı(n)	4
--2x5 mg	2
--2x7,5 mg	2
Antidiyabetik(n)	5
--OAD	5
--İnsülin	
Antiplatelet(n)	9
--ASA	7
--Klopidogrel	2
--Prasugrel	
--Tikagrelor	
Statin(n)	8
--Atorvastatin	7
--Rosuvastatin	1
Amiodarone kullanımı(n)	1
Digoksin kullanımı(n)	5
Tiroid ilaç kullanımı(n)	-

İnhaler kullanımı(n)	2
Ek anti-ht kullanımı(n)	-
Antianginal kullanımı(n)	5
--Nitrat	2
--Ranolazin	1
--Trimetazidine	2
NYHA	
➤ I	13
➤ II	1
➤ III	
➤ IV	
ICD	
➤ VVI	5
➤ DDD	2
➤ CRT-D	5

