

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

Heart failure with preserved ejection fraction

Şükriye Miray Kılınçer Bozgül¹ Devrim Bozkurt²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Birimi, İzmir, Türkiye

Öz

Kalp yetmezliği tanısı olan ve sıklıkla yaşlı kadın hasta popülasyonunda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) görülmektedir. Bu hastalar efor ile gelen ciddi semptomlar, sık hastaneye yatış, kötü hayat kalitesi ve daha yüksek mortaliteye sahiptir. HFpEF prevalansı giderek artarken prognoz kötüdür. Tetikleyen inflamatuvar süreç tedavi edilmedikçe semptom ve bulgular hızla ilerleyecektir. Bu hasta grubunda özellikle romatolojik hastalık tanısı olanlarda altta yatan hastalığın alevlenmesine bağlı sitokin fırtınası sonucu HFpEF gelişmiş olabileceği akla gelmelidir. Romatolojik hastalığın ilk bulgusu HFpEF de olabilir. Bu nedenle kalp yetmezliği semptomları ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde EF dışında kriterlerin de önemli olacağı bilinmelidir. Tedavide öncelikle tetikleyen faktörlerin düzeltilmesi, kan basıncı kontrolü, yaşam tarzı değişikliğini içermektedir.

Anahtar Sözcükler: İnflamasyon, sitokin fırtınası, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, mortalite, tedavi.

Abstract

Older patients who have heart failure; often women, have a heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). They have severe symptoms with effort, frequent hospitalization, poor quality of life and high mortality. The prevalence of HFpEF is increasing while the prognosis is poor. Symptoms and signs will progress rapidly unless the triggering inflammatory process is treated. It should be kept in mind that HFpEF may have developed as a result of cytokine storm due to exacerbation of the underlying disease, especially in patients with rheumatological disease. The first sign of rheumatological disease may also be HFpEF. For this reason, it should be known that criteria other than EF will be important in the evaluation of patients presenting with heart failure symptoms. The treatment primarily includes treatment of the triggering factors, blood pressure control, and lifestyle changes.

Keywords: Inflammation, cytokine storm, heart failure with preserved ejection fraction, mortality, treatment.

Giriş

Kalp yetmezliği (KY); yaygınlığı dünya çapında giderek artan sıklıkta görülen bir patolojidir. Tedavisindeki birçok gelişmeye rağmen KY, heterojen patofizyoloji sebebiyle, halen birçok aydınlatılmamış noktalar içermektedir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) 2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzunda “morbidite ve mortaliteyi azaltmada

ikna edici bir tedavinin gösterilemediği durum” olarak geçmektedir. Terminoloji olarak ise yine ESC 2016’da kalp yetmezliği semptom ve bulgularına eşlik eden, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)’nun \geq %50 olduğu, natriüretik peptid düzeyinde yükselmeye eşlik eden ve sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atrial dilatasyon ya da diyastolik disfonksiyondan birinin bulunması olarak tanımlanmıştır (1) (Tablo-1).

Sorumlu yazar: Devrim Bozkurt
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Birimi, İzmir, Türkiye
E-posta: devrim_bozkurt@yahoo.com

Tablo-1. HFpEF tanımı (10).

Kalp yetmezliği semptom ±bulguları *
LVEF \geq%50 olması
Natriüretik peptit düzeyinde yükseklik **
Eşlik eden en az bir kriter
- Sol ventrikül hipertrofisi \pm sol atrial dilatasyon
- Diyastolik disfonksiyon

*Erken dönemde özellikle diüretik kullanan hastalarda bulgular görülmeyebilir, **Brain natriüretik peptit (BNP) >35 pg/mL ve/veya N-terminal pro brain natriüretik peptit (NT-proBNP) >125 pg/mL

HFpEF tanısını koymak düşük EF'li KY tanısını koymaktan hemen her zaman daha zordur. Bu hastalar genellikle dilate sol atriya sahip değildir fakat; artmış dolmuş basıncının sonucu olarak sıklıkla sol ventrikül duvar kalınlığı ve/veya sol atrial çap artmıştır.

Tüm kalp yetmezliği hastaları arasında, HFpEF oranı giderek artmaktadır. Yaklaşık %1 yıllık artış oranıyla gelecek yıllarda daha ön plana çıkan kalp yetmezliği fenotipi olacak gibi görünmektedir. Hipertansiyon, obezite gibi endotel inflamasyon ve diyastolik disfonksiyona yol açan durumların giderek artması, beklenen yaşam süresinin artması ve HFpEF farkındalığının artması bu artışın sebepleri olarak açıklanmaktadır (2).

Patofizyoloji

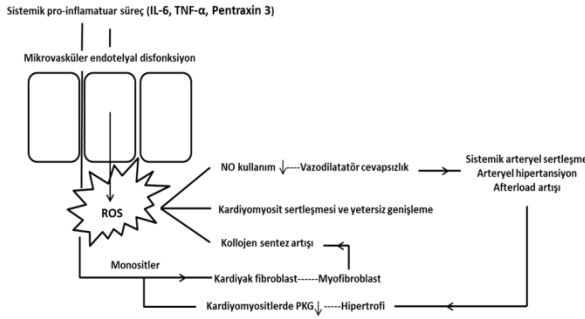
HFpEF kardiyak siklusun diyastol fazının ciddi disfonksiyonu ile karakterizedir. Miyokart gevşemesinin bozulması; sol ventrikül dolmasının azalmasına, diyastolik basıncın artmasına ve kalp yetmezliği semptomlarının ortaya çıkmasına sebep olur. Sodyum retansiyonu, artmış venöz tonus, nörohormonal yolların aktivasyonu sol ventrikül diyastolik basıncının artmasına sebep olsa da; pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem ve diyastolik basınçta ciddi artışa sebep olan durum sol ventriküler sertliğin (stiffness) artışıdır (3). Yüksek atrial basınç kardiyak outputu arttırmaya çalışır fakat sert bir ventrikül optimal diyastolik doluşu sınırlar. Bu da pulmoner konjesyon ve efor dispnesine sebep olur. Sol atrial genişleme ve disfonksiyon, hipertansiyonlu hastalarda HFpEF olan ve olmayanları belirlemede kullanılmaktadır (4).

Pulmoner hipertansiyonun HFpEF hastalarının yaklaşık %40-80 kadarına eşlik ettiği bildirilmiştir (5). Pulmoner arteriyel basınç bu hastalarda

venöz konjesyonun ciddiyetinin göstergesidir ve pulmoner hipertansiyon hem daha çok semptom hem de daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (6). Pulmoner hipertansiyonun varlığı ve ciddiyeti sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi ile doğrudan ilişkilidir ve sağ kalp yetmezliği HFpEF hastalarının yaklaşık %30'una eşlik etmektedir (5).

Son yıllarda kalp yetmezliğinin tüm formlarında inflamasyonun farkındalığı giderek artmaktadır (7). Patogenezdaki yerine bakılırsa; HFpEF'de mikrovasküler endotelial inflamasyonu tetikleyen komorbite (obezite, diyabet, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, hipertansiyon vb.) temel kaynaktır (8). Düşük EF'li kalp yetmezliğinde ise miyokardial iskemi sonucunda oluşan kardiyomiyosit hasarı inflamasyonu tetikleyen, kardiyak remodeling ve disfonksiyona sebep olan temel noktadır (7). İnflamatuvar sitokinlerin artışı (TNF- α , IL-1 β , IL-6) kalp yetmezliği hastalarında gösterilmiştir ve yüksek serum konsantrasyonları kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (9). Enfeksiyöz inflamasyon miyokart depresyonu ve HFpEF yapabilecek bir diğer klinik durumdur. Sepsiste artmış sitokinler konağın immun yanıtını daha da şiddetlendirerek miyokart depresyonuna sebep olmaktadır. Post iskemik, toksik, masif travma, hemoraji, nekroz gibi steril inflamatuvar durumların hepsi oluşacak sitokin fırtınası sonucunda inflamatuvar yanıtı başlatacaktır (Şekil-1). Bu inflamasyon hızlı kontrol altına alınmazsa oluşacak miyokart depresyonu kaçınılmazdır. Romatolojide sitokin fırtınasının görüldüğü Hemofagositik Sendrom (HPS), Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) gibi klinik tablolar akıldaki tutulması gereken, nadir görülen fakat tanıdığında ve etkin tedaviyle düzeltilebilecek miyokart depresyonu ve HFpEF yapabilen özgün hastalıklardır (10). Bu hastaların izleminde NT-proBNP, prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeyi

ile mortalite ilişkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (10).



ROS reaktif oksijen türevleri, NO nitrik oksit, PKG protein kinaz G

Şekil-1. HFpEF patofizyoloji (10).

Görüntüleme

Kalp yetmezliği tanısı ve tedavisinin izleminde kardiyak görüntüleme temel rol oynar. Kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda ekokardiyografi (EKO), etkinlik, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alındığında tercih edilen yöntem olarak kılavuzlarda geçmektedir (1). Klinik endikasyona göre diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılabilir. Direkt grafi; kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda daha çok alternatif tanıların dışlanması için kullanılmaktadır (akciğer malignitesi, interstisyel pulmoner hastalık vb.). Kalp yetmezliğinde ise pulmoner venöz konjesyon ve ödemi göstermede akut başlangıçlı klinikte daha yardımcı olduğu belirtildiği gibi; direkt grafide kardiyomegali olmadan da anlamlı sol ventrikül disfonksiyonunun olabileceği unutulmamalıdır (11). HFpEF'de iki boyutlu transtorasik EKO'da sol ventrikül boşluğu normal veya hafif genişlemiş bulunabilir. Sol ventrikül hipertrofisi sık rastlanan bir bulgudur, sol atriyum çapı ve hacmi artmış olarak bulunur; EF $>$ 50'dir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ise doppler EKO'da relaksasyon bozukluğunun gösterilmesi ile değerlendirilir.

Tedavi

HFpEF tedavisi; konjesyonun düzeltilmesi, altta yatan ve süreci hızlandıran durumların düzeltilmesine dayanmaktadır. Hipertansiyon ve atrial fibrilasyonun tedavisi, diüretiklerle volüm kontrolünün sağlanması önerilirken; renin-angiotensin-aldosteron sistem inhibisyonunun klinik

araştırmalarda CHARM-preserved 2003 (12), I-PRESERVE-2008 (13), PEP-CHF 2006 (14) mortalite üzerine etkinliği gösterilememiştir. Benzer şekilde mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile yapılmış TOPCAT 2014 (15) ve beta bloker ile yapılmış SENIORS 2005 (16) çalışmasında mortalite üzerine nötral etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Pulmoner hipertansiyon varlığında sağ ventrikül afterloadunu azaltarak sağ ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmenin fayda göstereceği beklense de sonuçlar yüz güldürücü olamamıştır (17). Fosfodiesteraz 5 inhibitörünün araştırıldığı RELAX çalışmasında egzersiz kapasitesini artırma ve klinik iyileşmede etkisi gösterilememiştir (18). Endotelin antagonistleri ve prostasiklin analogları ile yapılan çalışmalarda ise kanıtlanmış etkin sonuçlar bildirilmemiştir (5). Volüm kontrolünün sağlanmasında; CHAMPION çalışmasında kalp yetmezliği hastalarında hastaneye yatışı azaltmada loop veya tiazid diüretik kullanımının etkinliği gösterilmiştir (19). Bu da HFpEF'de tedavi yönetiminin temelinin volüm kontrolü olduğunu göstermektedir (17). SGLT-2 inhibitörleri her ne kadar anti-diyabetik ilaç olarak kullanıma girse de; osmotik diürez etkinliği faz 3 çalışmalarda araştırılmaktadır. Enfeksiyöz kaynaklı inflamasyonda uygun antibiyoterapi yanında erken terapötik plazma değişimi ve intravenöz immünglobulin kullanımıyla ilgili yayınlar bildirilmeye başlanmıştır. Volüm kontrolünün diüretikle etkin kontrol altına alınmadığı hastalarda ultrafiltrasyon düşünülməsi gereken bir diğer tedavi seçeneğidir. HPS ve MAS'da ise uygun immünsupresyon bir an önce başlanmalıdır.

Sonuç

Hemodinamik mekanizmalar (sol atriyal hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, volüm yüklenmesi) ve hücresel/ moleküler mekanizmalar (mikrovasküler inflamasyon, kardiyometabolik anormallikler, hücresel/hücre dışı yapısal değişiklikler) gelecekteki etkin tedaviler için çalışılmaya devam etmektedir. Klinik yönetim etkin bir volüm kontrolü, hızlandırıcı faktörlerin (atriyal fibrilasyon, hipertansiyon) kontrolü, inflamatuvar sürece yol açacak komorbiditenin tedavisiyle yapılması güncel kılavuzlarda önerilen tedavi şeklidir (17).

Kaynaklar

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129-200.
2. Oren O, Goldberg S. Heart failure with preserved ejection fraction: diagnosis and management. *Am J Med* 2017; 130 (5): 510-6.
3. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (5): 410-8.
4. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B. et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community. The role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (2): 198-207.
5. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016;18 (12): 1472-87.
6. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. A community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (13): 1119-26.
7. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14 (4): 251-65.
8. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (4): 263-71.
9. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (5): 1201-6.
10. Bozkurt D, Kılıç S. Kardiyo-immünoloji. In: Bozkurt D (ed). *İç Hastalıklarında İmmün Sistem İlişkili Aciller*. 1.Baskı. Ankara: Palme Yayınevi; 2019: 99-113.
11. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ. et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112 (6): 437-45.
12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K. et al., Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 777-81.
13. Forman D, Gaziano JM. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2009; 3 (5): 311-2.
14. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27 (19): 2338-45.
15. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370 (15): 1383-92.
16. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al., FASTTRACK 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 (3): 215-25.
17. Lam CSP, Voors AA, De Boer RA, Solomon SD, Van Veldhuisen DJ, Heart failure with preserved ejection fraction: From mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018; 39 (30): 2780-92.
18. Zandman-Goddard G, Blank M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: From the bench to the bedside. *Lupus* 2009; 18 (10): 884-88.
19. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail* 2014; 7 (6): 935-44.