

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU
BULUNAN OLGULARDA
SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARDA
DÜZELME SAĞLAYAN LEVOSİMENDANIN RADYONÜKLİD
VENTRİKÜLOGRAFİ ÇALIŞMASIYLA DOBUTAMİN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe BEYAZTAŞ

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU

ESKİŞEHİR
2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU
BULUNAN OLGULARDA
SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARDA
DÜZELME SAĞLAYAN LEVOSİMENDANIN RADYONÜKLİD
VENTRİKÜLOGRAFİ ÇALIŞMASIYLA DOBUTAMİN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe BEYAZTAŞ

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ayşe BEYAZTAŞ'a ait "Sol ventrikül disfonksiyonu bulunan olgularda sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda düzelme sağlayan Levosimendanın Radyonüklid Ventrikülografi Çalışmasıyla Dobutamin ile karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 30.05.2007

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Nemci ATA Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Bülent GÖRENEK Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 31/05/2007 tarih ve 22/08 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Erol GÖKTÜRK
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, tezimin hazırlanmasında katkısı bulunan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU'NA, kliniğimizde beraber çalıştđm arkadaşlarıma, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Emre ENTOK, araştırma görevlileri ve radyoloji teknisyenlerine; ayrıca tezimin istatistiklerinin yapılmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Canan DEMİRÜSTÜ'ye destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

ÖZET

Beyaztaş A. Sol ventrikül disfonksiyonu bulunan olgularda sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda düzelme sağlayan levosimendanın radyonüklid ventrikülografi çalışmasıyla dobutamin ile karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007.

Bu çalışma, Nisan 2005- Ekim 2006 tarihleri arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) < %35 olan, NHYA fonksiyonel sınıfı III ve IV olan, dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle kardiyoloji servisinde yatan, 31 iskemik kardiyomiyopatili (İKMP) ve 20 dilate kardiyomiyopatili (DKMP) toplam 51 olgu (35 erkek, 16 kadın, yaş ortalaması 59.6±1.2 yıl) ile yapılmıştır. Olgulara radyonüklid ventrikülografi (RNV) yapılarak, bazal 1, dobutamin (DOB), bazal 2, levosimendan (LEVO) ve DOB ile kombine LEVO infüzyonu (LEDO) sırasında EF, peak ejection rate (PER), time to peak ejection rate (TPER), peak filling rate (PFR), time to peak filling rate (TPFR) ve mean filling rate (MFR) ölçümleri alındı. Önce basal 1 RNV çekimi yapıldı ve takiben 10 µg/kg/dk dozunda dobutamin infüzyonu başlandı. 15 dakikalık infüzyon sonrası 2.RNV çekimi yapıldı. Sonrasında dobutamin kesilerek 15 dk beklendi. Ardından 3. RNV çekimi (bazal 2) yapıldı. 3. RNV çekimi sonrasında levosimendan yükleme dozu 24 µg/kg 10 dk verilerek, 0.2 µg/kg/dk dozunda levosimendan infüzyonuna 30 dakika devam edildi. Levosimendan infüzyonu devam ederken 4.RNV çekimi yapıldı. Takiben levosimendan infüzyonuna ilave 10 µg/kg/dk dobutamin infüzyonu başlandı. 15 dk sonra 5.RNV çekimi yapıldı. Dobutamin ve levosimendan ile bazale göre sistolik (EF, PER, TPER) ve diyastolik (PFR, TPFR, MFR) parametrelerde belirgin düzelmeler sağlandığı gözlemlendi. Dobutamin ve levosimendan uygulamaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Levosimendan ile dobutaminin kombine uygulanmasında daha belirgin düzelmelerin elde edildiği tespit edildi. Sonuç olarak, levosimendan ile sistolik fonksiyonlarda düzelme sağlanmaktadır. Ek olarak, diyastolik fonksiyonlarda da düzelme olmaktadır. Bu düzelme, dobutamin ile benzer düzeydedir. Levosimendan ve dobutaminin kombine tedavisi ile elde edilen yarar, tek başına levosimendan ya da dobutamin uygulamasına göre daha fazla görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: levosimendan, dobutamin, radyonüklid ventrikülografi

ABSTRACT

Beyaztaş A. Comparison of dobutamine and levosimendan which improves systolic and diastolic function in patients with left ventricular dysfunction by means of radionuclide ventriculography. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Cardiology, Eskişehir, 2007. In this study, total 51 patients (35 male, 16 female, mean age 59.6 ± 1.2 years) with ejection fraction (EF) $< 35\%$, NYHA functional class III-IV, 31 ischemic cardiomyopathy, 20 dilated cardiomyopathy and who were hospitalized in cardiology department due to decompensated heart failure were included between April 2005- September 2006. By performing radionuclide ventriculography (RNV) to all subjects, EF, peak ejection rate (PER), time to peak ejection rate (TPER), peak filling rate (PFR), time to peak filling rate (TPFR) and mean filling rate (MFR) parameters were calculated during basal 1, dobutamin (DOB), bazal 2, levosimendan (LEVO) and concomitant dobutamine and levosimendan infusions (LEDO). Firstly, bazal 1 RNV was done and then dobutamine infusion was started with a dose of $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. After dobutamine was infused over 15 minutes, 2. RNV was performed. Then, dobutamine was stopped and 15 minutes were passed. After that, 3. RNV (bazal 2) was performed. Levosimendan was given as a 10 minute with a loading dose of $24 \mu\text{g}/\text{kg}$ followed by a 30 minute infusion of $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, after 3. RNV. While levosimendan infusion was continuing, 4. RNV was performed. To following, dobutamine at dose of $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ was added to levosimendan infusion. 5. RNV was performed after 15 minutes. Significant improvement in systolic (EF, PER, TPER) and diastolic (PFR, TPFR, MFR) parameters was seen with levosimendan and dobutamine compared with bazal. No significant difference was found between levosimendan and dobutamine. It was detected that, more significant improvement was obtained with combined treatment with dobutamine and levosimendan. As a result, levosimendan improves systolic function. In addition, it also improves diastolic function. This improvement is similar with dobutamine. It was seen that the improvement of concomitant dobutamine and levosimendan infusion was more significant than the improvement of levosimendan or dobutamine administration alone.

Key Words: levosimendan, dobutamine, radionuclide ventriculography

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kalp Yetmezliğinin Tanımı	3
2.2.İnsidans ve Prevalans	3
2.3.Prognoz	3
2.4.Kalp Yetmezliğinin Formları	4
2.4.1.Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği	4
2.4.2.Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği	5
2.4.3.Sol ve Sağ Kalp Yetmezliği	5
2.4.4.Düşük Debili ve Yüksek Debili Kalp Yetmezliği	5
2.5.Kalp Yetersizliğinde New York Kalp Derneği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflaması	6
2.6.Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Tanısal Testler	7
2.7.Kalp Yetmezliğinin Tedavisi	10
2.7.1 Hastane- Dışı Tedavi	10
2.7.2 Hastane-İçi Tedavi	12
2.7.2.1.İntravenöz Vazodilatatör İlaçlar	12
2.7.2.2.İntravenöz Pozitif İnotropik Ajanlar	13
2.7.2.2.1.FDE inhibitörleri	14
2.7.2.2.2.Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri	15
2.7.2.2.2.1.Dopamin	15
2.7.2.2.2.2.Dobutamin	15
2.7.2.3.Kalsiyum Duyarlılaştırıcı Ajanlar	17
2.7.2.3.1.Pimobendan	17
2.7.2.3.2.Levosimendan	17
2.7.2.3.2.1.Levosimendanın Kimyasal Tanımı	18
2.7.2.3.2.2.Levosimendanın Farmakokinetik Özellikleri	19
2.7.2.3.2.3.Levosimendanın Farmakodinamik Özellikleri	20
2.7.2.3.2.4.Levosimendanın Klinik Profili	21
2.7.2.3.2.5.Levosimendanın Güvenirliği	22
2.7.2.3.2.6.Levosimendanın Klinik Kullanımı:	
Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar, Doz ve Uygulama	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	46
7.KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

FDE	Fosfodiesteraz Enzimi
RNV	Radyonüklid Ventrikülografi
MI	Miyokard İnfarktüsü
EF	Efeksiyon Fraksiyonu
NYHA	New York Kalp Derneği
EKG	Elektrokardiyografi
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
SAO	Sol Anterior Oblik
IVR	Isovolümetrik Relaksasyon
RF	(Rapid Filling) Hızlı Dolum
PER	(Peak Ejection Rate) Doruk Ejeksiyon hızı
TPER	(Time to Peak Ejection Rate) Doruk Ejeksiyon Hızı Zamanı
PFR	(Peak Filling Rate) Doruk Dolum Hızı
TPFR	(Time to Peak Filling Rate) Doruk Dolum Hızı Zamanı
FR	(Filling Rate) Dolum Oranı
ADE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
IKD	İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
PKKB	Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
İKMP	İskemik Kardiyomiyopati
DKMP	Dilate Kardiyomiyopati
DOB	Dobutamin
LEVO	Levosimendan
LEDO	Dobutamin ile levosimendanın kombine tedavisi
ALEF	Area-length ile ejeksiyon fraksiyonu
MODEF	Modifiye Simpson metodu ile ejeksiyon fraksiyonu
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diyastolik Kan Basıncı

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Kardiyak siklus boyunca sol ventrikülden elde edilen zaman-aktivite eğrisi	9
2.2. Levosimendanın kimyasal formülü	19
3.1. Çalışma protokolü	27
4.1. Bazal1, DOB, bazal2, LEVO, LEDO ölçümlerinde EF'nin karşılaştırılması	31
4.2. SKB ve DKB'daki değişim	35
4.3. Kalp hızındaki değişim	35

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Olguların genel özellikleri	29
4.2. Olguların Radyonüklid Ventrikülografi Verileri	30
4.3. İKMP'li Olgularda Radyonüklid Ventrikülografi Verileri	32
4.4. DKMP'li Olgularda Radyonüklid Ventrikülografi Verileri	33
4.5. İKMP ve DKMP'li Olgularda DOB, LEVO, LEDO Tedavilerinin karşılaştırılması	34

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği, dokuların yetersiz perfüzyonu ve sıklıkla sıvı retansiyonuyla karakterize sık görülen bir klinik sendromdur. Primer nedeni kalbin, sol ventrikülü uygun biçimde doldurma ve boşaltma yeteneğinin bozulmasıdır. Kalp yetmezliğinin tedavisi son zamanlarda belirgin ilerlemesine rağmen prevalans ve mortalitesi artmaya devam etmektedir. Kronik kalp yetmezliği bulunan olguların %15-20'si, akut dekompanseasyon nedeniyle ileri tedavi için hospitalize edilmektedir. Potent diüretik ve vazodilatör tedavinin yetersiz kalabildiği bu hasta grubunda, hastaları dekompanseasyon fazından çıkarmak, hemodinamik dengesizlikleri düzeltmek için paranteral pozitif inotropik tedavi önerilmektedir. Pozitif inotropik tedavinin amacı, atım volumü, kalp debisi, yaşamsal organlardaki doku perfüzyonu ve akciğer konjesyonunun hızla düzeltilmesidir. Kronik kalp yetmezliğinin akut dekompanseasyonunda bugün için en sık kullanılan intravenöz pozitif inotropik ajanlar dobutamin, dopamin ve daha az sıklıkla milrinon ve amrinondur.

Dobutamin ve dopamin beta reseptörleri uyararak cAMP'yi yükseltir ve hücre içi kalsiyum düzeyinin yükselmesine neden olarak kontraktileti artırır. Dopamin ayrıca yüksek dozlarda alfa reseptörler aracılığı ile vazokonstriksiyona neden olur, düşük dozlarda renal dopamin reseptörlerini uyararak diüzeze yol açar. Ancak, dopamin ve dobutaminin miyokard oksijen tüketimi artışı, aritmilerin tetiklenmesi, tolerans gelişimi, beta blokerlerle birlikte etkinliğinin azalması gibi dezavantajları vardır.

Fosfodiesteraz (FDE) inhibitörleri de temelde hücre içi kalsiyum artışı ile kontraktileti arttırmasına ilave olarak vazodilatasyon yapıcı özellikleri ile etki gösterirler. FDE inhibitörlerinin de, taşikardi, aritmi ve tolerans ile ilgili dezavantajları bulunmaktadır.

Tüm bu ajanların belirgin hemodinamik etkinliklerine karşılık mevcut dezavantajları ve mortalite üzerine yararlı bir etkilerinin bulunmaması, bunun ötesinde mortalite üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğine dair verilerin bulunması, daha ideal inotropik ajanların kullanım ihtiyacını gündeme getirmiştir.

Levosimendan, kalsiyum duyarlılaştırıcı etkisiyle hücre içi kalsiyum miktarını arttırmadan miyokardiyal kontraktileti arttıran ve dekompanse kalp yetmezliği olgularında dopamin ve dobutamine alternatif olarak önerilen yeni bir

pozitif inotropik ajandır. Aynı zamanda ATP bağımlı potasyum kanallarını açıcı etkisiyle vazodilatasyon ve periferik rezistansı azaltıcı özelliği vardır. Kardiyak aritmi, iskemi ve toleransa neden olmadığı ve beta bloker tedavisi alanlarda etkinliğinin korunduğu bildirilmektedir. Hemodinamik etkileri aktif metaboliti sayesinde 7-9 gün devam etmektedir. İskemik kalp hastalığı olanlarda, önerilen dozlarda kullanıldığında dobutaminden daha güvenli ve etkili bulunmuştur. Ayrıca levosimendanın, dobutamine kıyasla daha iyi hemodinamik iyileşme sağladığı büyük klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Levosimendanın diyastolik fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileri de sınırlı sayıdaki çalışmada değerlendirilmiştir. Dobutamin infüzyonuna yanıt vermeyen hastalarda, levosimendan ve dobutamin kombine tedavisinin yararlı etkileri de bildirilmiştir.

Çalışmamızın amacı, konjestif kalp yetmezliği bulunan olgularda, levosimendanın sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olan etkisinin, dobutamin ve dobutamin ile kombine levosimendan tedavisiyle karşılaştırmalı olarak, radyonüklid ventrikülografi (RNV) ile incelenmesiydi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı:

Kalp yetmezliği, istirahat durumunda, efor sırasında veya normal ventriküler dolum basınçlarında, kardiyak debinin sistemik metabolik gereksinimleri karşılayamaması ya da bunu sadece yüksek dolum basınçları ile karşılayabilmesine neden olan kardiyak disfonksiyondur.

Kalp yetmezliği, klinik sonuçları açısından da farklı bir şekilde tanımlanabilir. Buna göre kalp yetmezliği, kalbin yapısı ve fonksiyonunun anormal olduğu beraberinde dispne, yorgunluk, takipne, taşikardi ve sıvı retansiyonu gibi semptom ve bulguların görüldüğü kompleks klinik bir sendromdur. Sol ventrikül fonksiyonunda ve nörohormonal regülasyonda anormallikler ile karakterizedir.

2.2. İnsidans ve Prevalans:

Kalp yetmezliği, kronik hastalıklar içerisinde önemli bir yere sahiptir ve hastaneye yatışların en sık nedenlerinden biridir. Patofizyolojisinin anlaşılması ve ilerlemiş yeni tedavi seçeneklerine rağmen kalp yetmezliğinin insidans ve prevalansı son birkaç dekattır artmıştır (1-2). Bu durumun nedenleri yaşlı nüfusun artması, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, kapak hastalıklarının başarı ile tedavi edilmesi ve kalp yetmezliği tedavisindeki gelişmeler olarak sıralanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 4.6 milyon insanda kalp yetmezliği olduğu hesaplanmakta (3) ve her yıl 550.000 yeni tanı konulmaktadır. Kalp yetmezliği prevalansı yaşla birlikte dramatik olarak artmaktadır, 50-59 yaşlarında % 1-2 iken, 75 yaşın üzerinde bu oran %10'a çıkmaktadır (4). 40 yaşın üstünde yaşam boyunca kalp yetmezliği gelişme riski %20 iken (5-6) kalp yetmezliği nedeni ile yatırılan hastaların %80'i 65 yaş ve üzerindedir (7). Yaşlı nüfusun arttığı göz önünde tutulduğunda bu hastalığın prevalansı artmaya devam edecektir.

2.3. Prognoz:

Kalp yetmezliği, prognozu kötü olan progresif bir hastalıktır. Son zamanlarda kalp yetmezliğinin tedavisinde belirgin ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, kalp yetmezliği önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Kalp yetmezliği olan tüm hastalarda 5 yıllık mortalite %50 ve şiddetli kalp yetmezliğinde ise 1 yıllık mortalite %35-40'a kadar yükselebilmektedir (8). Sadece ABD'de her yıl yaklaşık 250.000 kişi kalp yetmezliğinden ölmektedir (9).

Framingham Kalp Çalışması'nda 1948- 1988 yılları arasında prognozu çok kötü olan ve tanıdan sonra 90 gün içinde ölenler analizden çıkarıldığı halde kalp yetmezliği tanısı konan erkeklerde ortalama yaşam süresi 1.7 yıl, kadınlarda 3.2 yıl olarak bulunmuştur (10). Dekompense kalp yetmezliği ile hastaneye yatırılan hastalarda 60 günlük mortalite oranı yaklaşık olarak %10 olup mortalite ve tekrar hastaneye yatışın kombine oranı 60 günde %35'dir (11). Kalp yetmezliğinde mortalite özellikle akut akciğer ödemi olan ve akut miyokard infarktüsü (MI) sırasında şiddetli kalp yetmezliği tablosundaki hastalarda daha yüksektir. Akut akciğer ödemi olan kalp yetmezlikli hastada 1 yıllık mortalite oranı %40 iken şiddetli kalp yetmezliği olan akut MI'de 1 yıllık mortalite oranı %30'dur (11).

Kalp yetmezliği yaşlı popülasyonda hastaneye yatışların başlıca nedenlerinden biridir. 65 yaş üstünde hastaneye yatışların %20'si kalp yetmezliği sebebiyledir (12). Kalp yetmezliğinde hastaneye yatışların %60'dan fazlası kronik kalp yetmezliğinin dekompansementasyonuna bağlı olup %40'dan fazlası da 1 yıl içinde en az bir kez tekrar hospitalize edilmektedir (13). Çok sayıda ve uzun süreli yatış nedeni ile kalp yetmezliği sağlık sisteminde ciddi bir ekonomik baskı oluşturmaktadır (6-7,11).

2.4. Kalp Yetmezliğinin Formları:

2.4.1. Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği:

Kalp yetmezliğinde klinik bulgular, büyük oranda sendromun oluşması için geçen zamana bağlıdır. Özellikle kompansementuar mekanizmaların etkin olabilmesi ve interstisyel boşlukta sıvı birikimi için yeterli zamana ihtiyaç vardır. Akut kalp yetmezliği, normal ventrikülün akut iskemisi esnasında, ikincil bir taşikardi sırasında veya bir kalp kapağının ya da bir kardiyak yapının yırtılmasına bağlı olarak gelişebilir. Bu durumda belirgin azalmış kardiyak debi ve beraberinde yetersiz organ perfüzyonunun ve/veya etkilenmiş ventrikül arkasındaki venöz yatakta akut konjesyonun semptomları olacaktır. Kronik kalp yetmezliğinde ise, anatomik anormallik basamak basamak gelişir, bu süreçte pek çok adaptif mekanizma özellikle kardiyak yeniden biçimlenme ve nörohormonal aktivasyon etkin olur. Böylelikle sadece anatomik anormallik değil düşük kardiyak debi de daha iyi tolere edilebilir (14). Genellikle akut alevlenmelerle seyreden kronik kalp yetmezliği, kalp yetmezliğinin en sık görülen şeklidir.

2.4.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği:

Kalp yetmezliği varlığında, sistolik ve diyastolik disfonksiyonun ayrımının yapılması önemlidir. Sistolik disfonksiyon, bozulmuş ejeksiyondan dolayı debisi azalmış, büyük bir ventrikül; diyastolik disfonksiyon ise kalınlaşmış, küçük kaviteli ve dolumun sınırlı olduğu bir ventriküle işaret eder. Sistolik yetmezliğin temel klinik bulguları, yetersiz kardiyak debi ve sekonder su ve tuz tutulumundan kaynaklanır. Diyastolik kalp yetmezliğinde, artmış ventrikül dolum basıncı ve yükselmiş venöz basınç temel fizyopatoloji olup pulmoner ve/veya sistemik konjesyona yol açar (14,15). Çoğu kalp yetmezliği vakası sistolik sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olsa da izole diyastolik disfonksiyon da kalp yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Bazı tahminlere göre kalp yetmezliği vakalarının %40 kadarı ejeksiyon fraksiyonu (EF) normal hastalarda oluşmaktadır (16). Diyastolik kalp yetmezliği olan hasta gruplarında kadınların (17), özellikle hipertansiyonlu, diabetes mellituslu ve sol ventrikül hipertrofili yaşlı kadınların daha fazla olduğu görülmektedir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunan faktörler, miyokard fibrozu, hipertrofisi, iskemi ve artmış ard yüküdür (16). Kalp yetmezliği olan hastalarda sistolik ve diyastolik disfonksiyon sıklıkla bir arada bulunur (18,19).

2.4.3. Sol ve Sağ Kalp Yetmezliği:

Sol kalp yetmezliği ve sağ kalp yetmezliği birincil bozukluğun sırasıyla kalbin sol tarafı ve kalbin sağ tarafı olduğunu belirtmek için kullanılan klinik terimlerdir. Sağ kalp yetmezliği sıklıkla sol kalp yetmezliğini takip eder. Klinik olarak, sol kalp yetmezliği, pulmoner venler ve kapillerlerin konjesyonunun ve artmış basınçlarının yarattığı semptom ve bulguları kastetmek için kullanılırken, sağ kalp yetmezliği, sistemik venlerin ve kapillerlerin konjesyonunun ve artmış basınçlarının sebep olduğu semptom ve bulgular için kullanılır (15).

2.4.4. Düşük Debili ve Yüksek Debili Kalp Yetmezliği:

Düşük kardiyak debi, istirahat ya da hafif egzersiz ve diğer stres durumlarında kardiyovasküler hastalıkların çoğunda (örneğin koroner, kardiyomiyopati, valvüler ...) olan kalp yetmezliği ile karakterizedir. Tirotoksikoz, arteriyovenöz fistüller, beriberi, Paget's hastalığı ve anemi yüksek debili kalp yetmezliğine neden olabilir. Yüksek debi durumunda, sol ventrikül EF'nu normal veya artmış olduğu bir zamanda, ventrikül diyastolik basıncında anormal

yükselmeye ikincil olarak pulmoner konjesyon ve ödem gelişebilir. Düşük debili kalp yetmezliği, sistemik vazokonstriksiyonun klinik bulguları olan soğukluk, solukluk ve bazen de siyanotik ekstremitelerle karakterizedir. İleri formunda, atım hacmindeki azalmaya bağlı olarak nabız basıncı daralmıştır. Yüksek debili kalp yetmezliğinde ise ekstremiteler sıcak, kızarıklık olup nabız basıncı artmıştır ya da en azından normaldir (14,15).

Hafif, orta derecede veya şiddetli kalp yetmezliği terimleri, klinik semptomatik tarifler olarak kullanılmaktadır. Hafif kalp yetmezliği terimi, hareket kısıtlılığı yaratmayan dispne ve yorgunluğu olan hastalar için, şiddetli kalp yetmezliği terimi belirgin semptomları olan ve yoğun tedaviye ihtiyaç duyan hastalar için, orta derecede kalp yetmezliği terimi ise, arada kalan hasta grubu için kullanılmaktadır.

New York Kalp Derneği (NYHA) semptomları ortaya çıkarmak için gerekli efor düzeyine göre kalp hastalığının fonksiyonel bir sınıflandırmasını yapmıştır.

2.5. Kalp Yetersizliğinde New York Kalp Derneği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflaması:

New York Kalp Derneği (NYHA), semptomların ortaya çıkması için gerekli olan efor düzeyine göre kalp hastalığının fonksiyonel bir sınıflamasını yapmıştır. Bu semptomlar genellikle hastalığın genel şiddet derecesiyle ilişkilidir.

Sınıf I: Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalardır. Olağan fiziksel aktiviteler aşırı yorgunluğa, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açmaz.

Sınıf II: Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalardır. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Sıradan fiziksel aktiviteler yorgunluk, dispne, çarpıntı veya anginal ağrıya yol açar.

Sınıf III: Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalardır. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Ancak olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.

Sınıf IV: Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilememesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalardır. Yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrı istirahatte de görülür. Herhangi bir düzeyde fiziksel aktivite sonrasında yakınmalar artar.

2.6. Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Tanısal Testler:

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum kreatinini, serum glukozu, hepatik enzimler ve idrar analizi kalp yetmezliğinin rutin değerlendirilmesinde önerilen laboratuvar tetkikleridir. Yaşlı hastalarda veya atriyal fibrilasyonu olan hastalarda hipertiroidi veya hipotiroidi olasılığını ekarte etmek için tiroid fonksiyon testleri de yapılmalıdır. Akut alevlenmeler sırasında, miyokarda spesifik enzim ölçümleri ile miyokard infarktüsü dışlanır. Diğer testler;

Elektrokardiyografi (EKG): Kalp yetmezliğinde EKG genellikle non-spesifiktir, fakat altta yatan etiolojinin bulgularını gösterebilir.(iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertirofisi gibi)

Göğüs radyografisi: Kardiyomegali ve pulmoner konjesyonu tespit etmede yararlı olabilir, ancak tipik semptom ve bulguların olduğu ve anormal EKG bulgularının bulunduğu durumlarda tanısal değer taşır.

Transtoraksik Ekokardiyografi (TTE): Ekokardiyografi kalp yetmezliği tanısının konulmasında kullanılan önemli bir tetkiktir. TTE hızlı, güvenilir ve yaygın olarak bulunabilen bir yöntemdir. Sistolik fonksiyon ve kalp boşluklarının boyutu hızlıca değerlendirilebilir. Kapak anormallikleri, intrakardiyak şantlar, konjenital anomaliler, perikard anormallikleri gibi kalp yetmezliğine neden olabilecek ya da intrakardiyak trombus gibi var olan kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişebilecek patolojiler belirlenebilir. Aynı zamanda, diyastolik fonksiyonunun değerlendirilebilmesine olanak sağlar. Diyastolik fonksiyondaki anormallikler tüm kardiyomiyopatilerin bir unsurudur. Bununla birlikte, diyastolik anormalliklerin belirlenmesi özellikle normal sistolik fonksiyonlu hastalarda önemlidir. TTE'nin başlıca dezavantajı, vücut yapısı, obezite veya pulmoner hastalığa bağlı olarak bazı hastalarda ekokardiyografik görüntülerin sınırlı olmasıdır.

Radyonüklid Ventrikülografi (RNV): RNV, hasta eritrositlerinin radyoaktif izotop ile işaretlenip, EKG ile senkronize kardiyak görüntülerin elde edildiği bir işlemdir. İşaretlenmiş hücreler, dolaşan hacimde dengeye ulaşır ve hastanın EKG'sindeki R dalgasına göre ayarlanarak yüzlerce kardiyak siklustan görüntüler alınır. Bu yöntem; bölgesel ve global duvar hareketlerinin, kalp boşluklarının boyutu ve morfolojisinin, ventrikül EF ve sistolik, diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlar. RNV görüntülemesi istirahat, stres sırasında, farmakolojik, mekanik girişimleri takiben

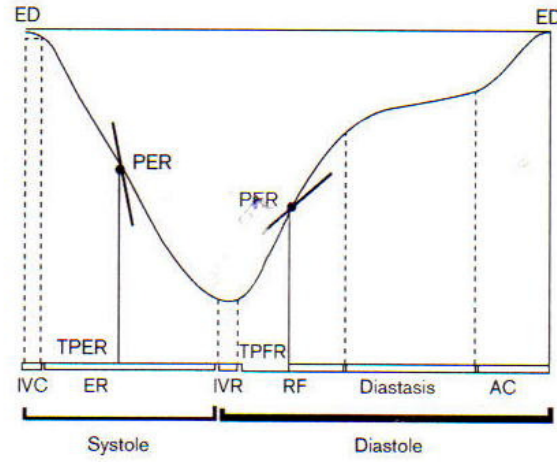
yapılabilir. Fakat bu ölçümlerin hiçbiri atriyal fibrilasyon varlığında güvenilir değildir. Görüntüleme, sol anterior oblik (SAO) pozisyonda, sol ve sağ ventrikülün en iyi ayırt edildiği açıdan (en iyi septal ayırım görüntüsü) yapılır. Her bir kalp siklusu 8-64 aralığa bölünüp, çok sayıda siklustan veri toplanarak, yeterli radyoaktif sayıma ulaşılması amaçlanır. EF ve duvar hareketlerinin doğru değerlendirilebilmesi için kalp siklusu (R-R siklusu) en az 16 aralığa bölünmelidir. Diyastolik parametrelerinin ayrıntılı ölçümü için daha yüksek sayıda aralık (32-64) gerekir. Kalp hızı değişkenliğini kompanse etmek ve ektopiyi ekarte edebilmek için uygun bir R-R aralığının kabul edilebilirlik penceresi belirlenmelidir. Kalp hızı değişkenliği, sistolik parametreleri diyastolik parametrelerden daha az etkiler. Bu sebeple, kalp hızı değişkenliğinin yüksek olması diyastolik dolun indekslerinin belirlenmesini önleyebilir.

RNV, doğruluk düzeyi ve tekrarlanabilirliği nedeni ile sol ventrikül EF ölçümü için altın standart yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (20). Radyonüklid teknikte interobserver ve intraobserver değişkenlik minimaldir. Deneyimli bir laboratuarda RNV biventriküler fonksiyonun mükemmel bir tekrarlanabilirlik oranı ile kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak verir ve çoğu hastadan yeterli görüntüler alınabilir.

Sol ventrikül EF ölçümü için tercih edilen yöntem alan-sayımı tekniğidir. Sol ventrikül EF ölçümü, geometrik görünüme değil radyoaktif sayım değişikliğine bağlıdır. Bu özellik, RNV'nin geometrik değişikliğe bağlı ölçüm yöntemleri olan ekokardiyografi ve kontrast anjiyografiye olan bir üstünlüğüdür. Radyoaktif ajanın verilmesini takiben, kalbin bir boşluğunun hacmine oranla o boşluktan yayılan radyoaktif sayım değerlendirilir. Maksimum (diyastol sonu) ve minimum (sistol sonu) hacimler kullanılarak EF hesaplanır.

$$EF = \frac{\text{Diyastol sonu radyoaktif sayım} - \text{Sistol sonu radyoaktif sayım}}{\text{Diyastol sonu radyoaktif sayım}}$$

Diyastol sonu radyoaktif sayım



IVC(isovolumic contraction), isovolümetrik kontraksiyon; ER(ejection rate), ejeksiyon hızı; IVR(isovolumic relaxation), isovolümetrik relaksasyon; RF(rapid filling), hızlı dolum; AC(atrial contraction), atriyal kontraksiyon; PER(peak ejection rate), doruk ejeksiyon hızı; TPER(time to peak ejection rate), doruk ejeksiyon hızı zamanı; PFR(peak filling rate), doruk dolum hızı, TPFR(time to peak filling rate), doruk dolum hızı zamanı

Şekil 2.1: Kardiyak siklus boyunca sol ventrikülden elde edilen zaman-aktivite eğrisi

Sol ventrikül volüm eğrisi analizi diyastol dört farklı periyoda bölünerek yapılmaktadır. Bunlar IVR, RF, yavaş doluş (diastasis) ve atriyal kontraksiyondur. IVR sırasında sol ventrikül basıncı düşerken volümünde önemli bir değişiklik olmaz. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düşünce mitral kapak açılır ve RF fazı başlar. Hızlı doluş ventrikül doluşunun %80'ini oluşturur. Diastasis fazında ek olarak çok az doluş olur. Atriyal sistol ventrikül volümünün %10-20'sini oluşturur. Diastasis süresi çok değişkendir, kalp hızından belirgin etkilenir.

PER ve PFR, sol ventrikül zaman-aktivite eğrisindeki erken negatif peak ve geç pozitif peak sarmalar olarak tanımlanır ve ölçüm birimleri end-diyastolik volüm/saniye(sn) olarak ifade edilir. PFR'nin normal değerleri değişebilir fakat, 2.5 end- diastolik volüm/sn'ye eşit ya da daha büyük olmalıdır. PFR aktif sol ventrikül relaksasyonunun olduğu hızdır. TPFR, sistol sonundan PFR'e ulaşıncaya kadar geçen zamandır. TPER, 180 msn'den kısa olmalıdır. TPER, EKG'de R dalgasından PER'e kadar geçen zamandır. Filling rate (FR), diyastolün 1/3'ündeki dolum oranıdır.

Sonuç olarak, RNV ile EF, PER, TPER parametreleri ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları PFR, TPFR, FR parametreleri ile de sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilebilir.

Egzersiz testi, akciğer fonksiyonlarının ölçümü, holter elektrokardiyografi, kardiyak magnetik rezonans, koroner anjiyografi, kardiyak kateterizasyon, endomiyokardiyal biyopsi endikasyonu olan hastalarda yapılacak diğer tetkiklerdir.

2.7. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi:

Kronik kalp yetmezliğinde tedavi çok yönlü olmalıdır. Hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan yaklaşımları içermelidir. Diyet, kilo takibi, aktivitelerin düzenlenmesi, hasta ve aile eğitimi, yakın takip farmakolojik olmayan yaklaşımlardandır. Farmakolojik tedavinin amacı, öncelikle kalp yetmezliğini önlemektir. Eğer kalp yetmezliği geliştirse tedavinin amacı, semptomları düzeltmek, hemodinamik fonksiyonu iyileştirmek, progresyonu (yeniden biçimlenme) önlemek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve uzun dönem sağkalımı sağlamaktır. Farmakolojik tedavi hastane-dışı tedavi ve hastane-içi tedavi olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

2.7.1. Hastane- Dışı Tedavi:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, diüretikler, beta-adrenoseptör antagonistleri, digoksin ve aldosteron reseptör antagonistleri kılavuzlarca önerilen kronik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçlardır (7,8). ADE inhibitörleri, semptomlarla beraber ya da semptom olmaksızın, sol ventrikül sistolik fonksiyonu %40-45'den düşük olan hastalarda ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Sistolik sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği olan bütün hastalar ADE inhibitörü kullanmalıdır. Orta derecede ve şiddetli kalp yetmezliği ve sol ventriküle ait sistolik disfonksiyonu olan hastalarda ADE inhibisyonu, sağkalımı, semptomları ve fonksiyonel kapasiteyi düzeltir ve hastaneye yatışları azaltır. ADE inhibitörlerinin dozu her zaman en düşük doz seviyesinden başlatılmalı ve hedef doza kadar titre edilmelidir (8).

Anjiyotensin II reseptör blokerleri, ADE inhibitörlerini tolere edemeyen semptomatik hastalarda, mortalite ve morbiditeyi iyileştirmek için ADE inhibitörlerine alternatif olarak kullanılabilir (7,8). ADE inhibitörleri ve anjiyotensin

reseptör blokerlerinin kullanılmadığı durumlarda hidralazin/nitrat kombinasyon tedavisi verilebilir (8).

İskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetmezliği olan, diüretik ve ADE inhibitörlerinden oluşan standart tedavi alan ve düşük sol ventrikül EF'nu olan bütün hastalara kontrendikasyon yoksa beta-bloker tedavi başlanmalıdır. Beta-bloker tedavisi, hastaneye yatışları azaltır, fonksiyonel kapasiteyi düzeltir ve kalp yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatır. Bu yararlı etki, farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, sol ventrikül EF ve iskemik ya da iskemik olmayan nedenlere bağlı bütün alt gruplarda gözlenmiştir (8). Kalp yetmezliği olan hastalarda, farklı beta-blokerlerin gösterdiği klinik etkiler arasında farklılıklar olabilir (21,22). Buna göre yalnızca bisoprolol, carvedilol, metoprolol süksinat (7) ve nebivolol (8) önerilir. Tedavide başlangıç dozu düşük olmalı ve doz yavaşça artırılarak büyük klinik çalışmalarda kullanılan hedef dozlara ulaşılmalıdır. Titrasyon artışı kişisel yanıtlara göre yapılmalıdır.

Diüretiklerin sağkalım ve semptomlar üzerindeki etkilerini araştıran kontrollü ve randomize bir çalışma yoktur. Fakat aşırı sıvı yüklenmesi olduğunda ve pulmoner konjesyon ya da periferik ödem varlığında semptomatik tedavi için diüretikler kullanılmalıdır. Diüretikler, kalp yetmezliğinde sıvı retansiyonunu yeterli kontrol edebilen tek ajan olup diğer ajanlardan da daha hızlı dispneyi düzeltir, egzersiz toleransını artırır. Eğer tolere edilebilirse, diüretikler her zaman ADE inhibitörleri ve beta-blokerlerle birlikte kullanılmalıdır (7,8).

Aldosteron reseptör antagonistleri, sistolik disfonksiyonu olan ilerlemiş kalp yetmezlikli hastalarda (NYHA sınıf III-IV), mortaliteyi ve hastaneye yatışı azaltır (23). Bu sebeple ilerlemiş kalp yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitörleri, beta blokerler ve diüretiklere ek olarak aldosteron antagonistleri önerilmektedir (7,8).

Digoksin hastaneye yatışları azaltır, kalp yetmezliği semptomlarını düzeltir fakat sağkalım üzerine etkisizdir (24). Digoksin, diüretik ve ADE inhibitörü ile uygulanan optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden ve EF azalmış olan kalp yetmezliği hastalarına önerilebilir.

Biventriküler uyarı ile kardiyak resenkronizasyon tedavisinin, ejeksiyon fraksiyonu düşük ve ventrikülde senkron bozukluğu (QRS genişliği ≥ 120 msn) olan ve uygulanan optimal medikal tedaviye rağmen semptomları kontrol edilemeyen

(NYHA III-IV) hastalarda semptomları, egzersiz kapasitesini ve EF'nu düzelttiği, mortaliteyi ve hastaneye yatış sayısını belirgin azalttığı gösterilmiştir (7,8,25).

Belgelenmiş hemodinamiği bozan ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu ya da kardiyak arrest öyküsü olan düşük EF'lu hastalarda, implante edilebilen kardiyoverter defibrilatörler (IKD) oldukça etkilidir. Bu tedavide ya antitaşikardik pacing ya da kardiyoversiyon/defibrilasyon yapılır. Böylece mortaliteyi ve hastaneye yatış ihtiyacını azaltmak mümkün olmaktadır. Sol ventrikül EF< %30 olan, uygun medikal tedavinin varlığında NYHA sınıf II-III, iskemik ya da noniskemik kardiyomiyopati hastalarda ani ölümün önlenmesi için IKD implantasyonu önerilmektedir (7,8).

2.7.2. Hastane İçi Tedavi:

Kronik kalp yetmezliğinde artmış pulmoner konjesyon, ödem ve sıvı birikimini daha da arttıran azalmış böbrek fonksiyonları ile karakterize akut dekompanse kalp yetmezliğinde, klinik gidiş, semptomlar ve prognoz hemodinamik duruma bağlıdır. Tedavinin amacı, bu aşamada hemodinamik parametreleri iyileştirmektir. Bunun için, hemodinamik parametreler üstünde yararlı etkileri olan intravenöz pozitif inotropik ajanlar ve/veya vazodilatör ilaçlar kullanılmaktadır.

2.7.2.1. İntravenöz Vazodilatör İlaçlar:

İntravenöz vazodilatör ilaçlar, yeterli kan basıncında hipoperfüzyon bulguları mevcutsa ve azalmış diürezle birlikte konjesyon bulguları varsa dekompanse kalp yetmezliğinde tercih edilecek ilk ajanlardır (11). En sık kullanılan vazodilatörler nitratlar, sodyum nitroprusid ve nesiritiddir.

Nitratlar, miyokard oksijen ihtiyacını artırmadan pulmoner konjesyonu düzeltirler. Düşük dozlarda sadece venodilatasyona neden olurken doz arttıkça arterlerde dilatasyona sebep olurlar. Ayrıca koroner arterlerde diğer vazodilatörlerden daha fazla dilatasyon sağlarlar. Nitratlar, uygun dozlarda hem venöz ve hem de arteriyel sistemde vazodilatasyon yaparak doku perfüzyonunu bozmadan sol ventrikülün ön yük ve ard yükünü azaltırlar. Bu sebeple kardiyak indeksi arttırmak ve pulmoner kapiller kama basıncını (PKKB) düşürmek için optimal vazodilatasyon yapacak dozlarda verilmelidir. Uygunsuz vazodilatasyon, ani

hipotansiyona neden olabilir. Nitrat kullanımının en önemli dezavantajı, özellikle intravenöz yüksek dozda ve uzun süre kullanımında (>24 saat) tolerans gelişmesidir. Rebound etkileri engellemek için doz kademeli azaltılmalıdır.

İntravenöz nitroprussid, etkili venöz ve arteriyel vazodilatatördür ve sol ventrikül ön yük ve ard yükünü azaltır. Nitroprussid etkisinin hızlı başlaması ve optimal doza ulaşmak için yakın takip gerektiğinden dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda, kan basıncı da yeterli ise genelde koroner yoğun bakım ünitelerinde verilmelidir. Ön yük ve ard yük üstündeki etkisi dengelidir. Venöz kompliansı artırarak ventrikül dolma basınçlarını hızla düşürür. Sistemik ve pulmoner vasküler rezistansı azaltır, aort duvar kompliansını artırır. Ard yükü azaltan en etkili ajanlardan biridir. Uzun süre kullanımında, metabolitleri olan thiosiyanyür ve siyanür ile zehirlenme olabilir. Bu nedenle özellikle ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda nitroprussid kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca koroner çalma sendromuna neden olabileceğinden nitroprussid aktif iskemide kullanılmamalıdır (26).

Nesiritid, dekompanse kalp yetmezliği için geliştirilmiş, yeni sınıf vazodilatatördür. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen nesiritidin gerek yapısı gerekse farmakolojik etkileri doğal BNP (beyin natriüretik peptid)'ye eşittir. Nesiritidin venöz, arteriyel ve koroner vazodilatatör etkileri vardır ve böylelikle diğer vazodilatatörler gibi ön yük ve ard yükü azaltır ve direkt inotropik etkisi olmaksızın kardiyak debiyi artırır. Nesiritid ile intravenöz nitrogliserine kıyasla hemodinamik düzelme daha etkilidir ve daha az yan etki vardır. Fakat bu olumlu etkiler kliniğe yansımamıştır. Nesiritid hipotansiyona neden olabilir ve bazı hastalarda ilaca cevap yoktur (27). Nesiritid hakkında klinik tecrübeler hala azdır.

2.7.2.2. İntravenöz Pozitif İnotropik Ajanlar:

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, konjesyon ya da pulmoner ödem olsun olmasın periferik hipoperfüzyon (hipotansiyon, azalmış diürez) bulguları olan dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda endikedir. Dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile yatırılan hastalarda pozitif inotropik tedavi, direkt kardiyak debiyi artırarak hemodinamik parametrelerde belirgin düzelme sağlar ve bu aşamada hayat-kurtarıcı olabilir. Fakat pozitif inotropik tedavi ile oksijen ihtiyacı ve hücre içi kalsiyum miktarı artar. Böylece aritmi ve bazı durumlarda miyokard iskemisi riski

oluşabilir (28,29). Bundan dolayı pozitif inotropik ajanlar kullanırken dikkatli olunmalıdır. Risk-yarar oranları aralarında farklılıklar gösterebilir. Miyokardial sitoplazmada kalsiyum konsantrasyonunu arttıran beta-adrenerjik reseptör agonistleri daha fazla riske neden olabilir (30,31). Dekompense kalp yetmezliğinde inotropik ajanlarla ilgili az sayıda kontrollü çalışma vardır ve çok azında uzun dönem prognoz ve kalp yetmezliği semptom ve bulguları üzerine olan etkisi incelenmiştir (31). Dekompense kalp yetmezliğinde kısa süre, intravenöz inotropik ajan kullanımının etkinliği bilinse de şu anda mevcut veriler bu ajanların mortaliteyi artırabileceğini göstermektedir. En sık kullanılan pozitif inotropik ajanlar, FDE inhibitörleri (amrinon, milrinon, enoksimon) ve beta-adrenerjik reseptör agonistleridir. (dobutamin, dopamin)

2.7.2.2.1. FDE inhibitörleri:

FDE inhibitörleri, siklik AMP'yi parçalayan FDE enzimini inhibe ederek miyokardda siklik AMP yıkımını azaltırlar. Siklik AMP artınca hücre içine kalsiyum girişi ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve miyokard kontraktilitesi artar. Periferik FDE inhibisyonu ile arteriyel ve venöz dilatasyonu arttırırlar (32). FDE inhibitörlerinin, hem pozitif inotropik hem de vazodilatatör etkileri vardır. FDE inhibitörleri, kardiyak debiyi ve atım hacmini arttırır aynı zamanda pulmoner arter basıncı, PKKB, sistemik ve pulmoner vasküler rezistansı azaltırlar. Hemodinamik etkisi, saf bir vazodilatatör (örneğin nitroprussid) ile baskın bir inotropik ajan (dobutamin) arasındadır (33,34). Etkilerini beta reseptörlerin distalinde gösterdiklerinden beta-bloker tedavi sırasında kullanılabilirler (35). Bu sebeple beta-bloker tedavisi alan ya da dobutamine yeterli yanıt alınamayan hastalarda dobutamin yerine tercih edilebilirler. Amrinon, trombositopeni ve hızlı duyarlılığa neden olması nedeni ile artık sık kullanılmamaktadır (36). Milrinon ile trombositopeni daha az (%0.4) olmasına rağmen intravenöz milrinon kullanımında, hipotansiyon, atriyal ve ventriküler aritmiler, hastanede yatış süresi ve mortalitede artış izlenmiştir (37,38). FDE inhibitörleri oral olarak da aktiftirler. Fakat kronik oral FDE inhibitörlerinin kullanımı ile de mortalitede artış saptanmıştır. Bu sebeple oral formlarının kullanımı da önerilmemektedir (37,39).

2.7.2.2.2. Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri:

Beta adrenerjik reseptör agonistleri, miyokardial beta reseptörleri uyararak, siklik AMP'yi artırır ve böylece hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükselterek pozitif inotropik etki sağlarlar.

2.7.2.2.2.1. Dopamin:

Dopamin, hem norepinefrinin hem de epinefrinin doğal öncüsüdür. Dopamin kompleks bir ajandır. Hem alfa 1 hem de beta 1 aktivitesine sahip olmasının yanında özellikle mezenterik ve renal dolaşımında bulunan dopaminerjik reseptörleri de uyarır. Dopamin, düşük dozlarda ($\leq 2\mu\text{g/kg/dk}$ iv) periferik dopaminerjik reseptörleri uyararak renal, mezenterik, koroner ve serebral dolaşımında vazodilatasyona neden olur. Böylece renal hipoperfüzyon ve yetmezliği olan hastalarda, renal kan akımını, glomeruler filtrasyon oranını, diüzezi ve sodyum atılım oranını artırır. Daha yüksek dozlarda ($>2\mu\text{g/kg/dk}$ iv) beta adrenerjik reseptörleri uyararak miyokard kontraktilesini ve kardiyak debiyi arttırmalar. $>5\mu\text{g/kg/dk}$ dozunda alfa adrenerjik reseptörlere etki ederek periferik vasküler rezistansı arttırarak belirgin arteryel vazokonstriksiyon oluşturur. Bu nedenle, yüksek dozlarda hipotansif hastalarda sol ventrikül ard yükünü, pulmoner arter basıncını ve pulmoner rezistansı arttırarak yararlı etkiler sağlarlar (33). Bununla birlikte, dopamin zayıf, parsiyel bir beta agonisttir ve dobutamine kıyasla beta 1 ve beta 2 reseptörlere etkisi daha azdır. Orta seviyedeki dozlarda bile dopamin infüzyonu sırasında sistemik vasküler rezistansta artış olabilir. Taşikardi ve aritmiler dopaminle dobutamine göre daha belirgindir. Bu sebeple, dopamin, ileri dekompanse kalp yetmezliğinde pozitif inotropik ajan olarak tercih edilmemeli, düşük dozlarda renal perfüzyonu ve gerektiğinde yüksek dozlarda periferik vasküler rezistansı artırmak için kullanılmalıdır (33).

2.7.2.2.2.2. Dobutamin:

Dobutamin, dekompanse kalp yetmezliğinde oldukça yararlı bir pozitif inotropik ajandır. Başlıca beta 1 ve beta 2 reseptörleri, 3:1 oranında uyararak doza bağımlı inotropik ve kronotropik etkiler gösterir ve refleks sempatik tonda azalma ile vasküler rezistansı düşürür (33). Dobutamin, düşük dozlarda ($\leq 5\mu\text{g/kg/dk}$), alfa 1 reseptörleri stimüle etmez, bu sebeple periferik vasküler rezistansı arttırmaz, hatta hafif arteryel vazodilatasyon sağlayarak ard yükü azaltır ve atım hacmini artırır (40). Dopaminin aksine, sol ventrikül ard yükü üzerine etkisi yoktur ya da periferik

rezistansı hafif arttırarak ard yükü arttırır. Bu sebeple dobutamin, akut dekompanse kalp yetmezliğinde intravenöz diüretik tedaviye yanıt vermeyen pek çok hastada dopamine tercih edilir. Dobutamin, daha yüksek dozlarda alfa 1 reseptörler aracılığıyla vazokonstriksiyona neden olur, yüksek dozlarda bile dopaminerjik reseptörler üzerinde etkisi yoktur (40). Dobutamin, genellikle doza bağlı kalp hızını arttırır. Fakat bu artış diğer katekolaminlerden daha azdır. Bununla birlikte, özellikle atriyal fibrilasyonda atriyoventriküler iletiyi arttırarak istenmeyen kalp hızı artışlarına neden olabilir. Sistemik arteryel basıncı genellikle hafifçe yükseltir, fakat bazen aynı tutar ya da düşürebilir. Benzer olarak, pulmoner arter basıncını ve kapiller kama basıncını çoğu zaman düşürür ama bazı hastalarda sabit tutar veya arttırabilir (32,33,34). Dobutamin infüzyonu ile kardiyak debi artar, renal kan akımı düzelir ve diürezde artış olur. Kalp hızında önemli bir değişmeye neden olmadan kardiyak debinin artması ve doluş basınçlarının azalması nedeni ile diüretik ve vazodilatatör tedavinin yetersiz kaldığı periferik hipoperfüzyon bulgularının (hipotansiyon, azalmış diürez) olduğu akut dekompanse kalp yetmezliğinde dobutamin yaygın olarak kullanılır. Dobutaminin hemodinamik etkileri, dozu ile doğru orantılıdır. İnfüzyon hızı, başlangıç dozu olan 2-3 µg/kg/dk'dan semptomlar, diürez cevabı ve hemodinamik parametreler değerlendirilerek 20 µg/kg/dk'ya kadar arttırılabilir. Miyokard oksijen ihtiyacı artabileceği ve iskemi indüklenebileceği için taşikardiden sakınılmalıdır. Yarı ömrü 2-3 dakikadır, eliminasyonu infüzyon kesildikten kısa bir süre sonra olduğundan oldukça uygun bir ajandır. Bununla birlikte, dobutaminin bazı sınırlılıkları vardır. Beta bloker tedavi alanlarda inotropik etkisi belirgin azalır. Bu nedenle inotropik etkinin efektif sağlanabilmesi için dobutamin yüksek dozlarda verilmelidir (35). Uzun süre infüzyonlarında (24-48 saatten fazla) tolerans gelişir ve hemodinamik etkileri azalır (33). Dobutamin kullanımı ile hem atriyal hem de ventriküler aritmi insidansı artmıştır. Bu etki doza bağlıdır ve FDE inhibitörlerinde olduğundan daha belirgindir (41). Taşikardi yine dobutamin kullanımını kısıtlayan parametrelerden biridir. Koroner arter hastalığı olanlarda dobutamin infüzyonu ile göğüs ağrısı artabilir. Kısa süre dobutamin kullanımı, akut dekompanse kalp yetmezliğinde semptomatik iyileşme sağlasa da, mortalite üzerine etkisinin değerlendirildiği plasebo kontrollü çalışmalar yoktur (42).

Bazı çalışmalarda intermitant, yüksek doz dobutamin infüzyonunun mortaliteyi arttırabileceği gözlenmiştir (30,43).

2.7.2.3. Kalsiyum Duyarlılaştırıcı Ajanlar:

Eldeki mevcut tedavi ile kalp yetmezliğinin yüksek morbidite ve mortalitesinin azaltılamaması nedeni ile yeni farmakolojik ajan arayışına girilmiştir. Mevcut pozitif inotropik ajanlar, beta adrenerjik reseptörler ve siklik AMP yoluyla miyositlere kalsiyum girişini arttırarak kontraktileti arttırır. Fakat artmış hücre içi kalsiyum kardiyotoksik ve aritmojenik etki gösterir ve kötü sonuçlar ortaya çıkarır. Bu sebeple, miyokardın kontraktıl proteinlerine kalsiyum duyarlılığını arttıran kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar olarak bilinen yeni bir pozitif inotropik grup dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ajanların, ayrıca FDE inhibisyonu ve vasküler düz kaslarda ATP duyarlı potasyum kanallarının açılması gibi ek farmakolojik özellikleri de vardır. Yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, levosimendan, pimobendan, MCI-154, EMD-53998 EMD-57033'dür. Son üçü deneysel aşamada olan ilaçlardır (44,45).

2.7.2.3.1. Pimobendan:

Pimobendan, kalp yetmezliği olan hastalarda kalp hızında az bir artışla, atım hacmi ve kardiyak indeksi arttırır, sol ventrikül diyastol sonu basıncını, sistemik vasküler rezistansı ve ortalama arteryel basıncı azaltır. Kısa dönem pimobendan kullanımı egzersiz süresini uzatır ve yaşam kalitesini artırır (46). Fakat uzun dönemde etkinliği ve güvenilirliği bilinmemektedir. Şu anda sadece Japonya'da kullanımına izin verilmiştir (47).

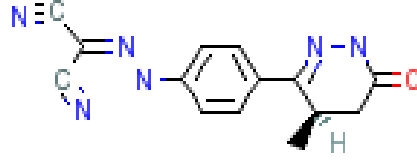
2.7.2.3.2. Levosimendan:

Levosimendan, yeni kalsiyum duyarlılaştırıcı bir ajandır. Başlıca iki mekanizması ile kalp yetmezliğinde etkisi olur. Bunlar, miyokard kontraktilesini arttırmak ve periferik vazodilatasyon sağlamaktır (48,49). Miyokard kontraktilesini arttırmadaki etkisini sitoplazmik kalsiyuma kardiyak troponin-C'nin duyarlılığını arttırarak gösterir. Kalsiyum ve troponin-C arasındaki bu etkileşim, tropomiyozinde kalsiyumun neden olduğu yapısal değişiklikleri stabilize ederek aktin- miyozin çapraz köprülerini güçlendirir, miyokard kontraktilesini arttırır. Levosimendan, bu inotropik etki sırasında diğer pozitif inotropik ajanlardan farklı olarak hücre içi kalsiyum miktarını arttırmaz. Kardiyak debiyi, miyokardın oksijen tüketimini

arttırmadan arttırır. Böylece levosimendan ile hücre içi kalsiyum artışına bağlı olan aritmi, iskemi ve miyosit disfonksiyonu gibi yan etkiler önlenmiş olur. Doza bağımlı olarak, atım hacmi ve kardiyak indeksi arttırır, pulmoner kapiller kama basıncı ve pulmoner arter basıncını düşürür (48). Düşük infüzyon dozlarında kalp hızında artış olmazken daha yüksek dozlarda kalp hızında artış görülür. Levosimendanın kalsiyum duyarlılaştırıcı etkisi kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Bu sebeple, sistolde inotropik etki oluşurken, diyastolde kalsiyum miktarı az olduğundan miyokard gevşemesi bozulmaz (50,51). Fakat pimobendan ve diğer kalsiyum duyarlılaştırıcı ilaçlarda troponin C ve kalsiyum arasındaki duyarlılaşma hem sistolde hem de diyastolde olmaktadır. Böylece sistol sırasında kontraksiyon artmakta fakat diyastolik gevşeme bozulabilmektedir (52). Levosimendan, ayrıca vasküler düz kaslarda ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak hem arteriol hem de venöz vazodilatasyon sağlar, periferik vasküler rezistansı azaltır (53). Böylelikle koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyon gerçekleşir, kalbin hem ön yükü hem de ard yükü azalır. Koroner arterlerde vazodilatasyon sağlayarak antiiskemik etki gösterir (54). Levosimendanın diğer bir özelliği de FDE inhibisyonudur. Levosimendan dışındaki kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlarda bu özellik terapötik dozlarda izlenirken levosimendan ile FDE inhibisyonu terapötik dozların üzerinde görülmüştür (55).

2.7.2.3.2.1. Levosimendanın Kimyasal Tanımı:

Levosimendan, orta derecede lipofilik bir piridazinon dinitril türevidir. Kimyasal formülü C₁₄-H₁₂-N₆-O ve yazılımı (-)-(R)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-okso-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanedinitril'dir. (Şekil 2.2) Moleküler ağırlığı 280.285 g/mol'dür.



Şekil 2.2: Levosimendanın kimyasal formülü

2.7.2.3.2.2. Levosimendanın Farmakokinetik Özellikleri:

Levosimendan, hem sağlıklı gönüllülerde hem de kalp yetmezliği hastalarında hızlı ve 0.05-0.2 µg/kg/dk terapötik doz aralığında lineer bir farmakokinetik seyir gösterir. Etkisi hemen başlar, sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında 4. saatte doruk düzeylere ulaşırken, yükleme dozunun infüzyonuyla levosimendan 12 dakikada doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Levosimendan başta albümin olmak üzere %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Klirens oranı 3.0 ml/dk/kg şeklindedir ve klirensi doza bağımlı değildir. Eliminasyonu, konjugasyon ve ekskresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir bu da ilacın titrasyonunu kolaylaştırır (56). Dozun %95'ten fazlası 1 hafta içinde elimine edilir. %54'ü idrar ve %44'ü feçesle atılır. Levosimendan, tamamen metabolize olur, ihmal edilebilir miktardaki değişmemiş ilaç (dozun < %0.05'i) idrarla atılır. Büyük oranda karaciğerde konjugasyon yoluyla sistein ve sisteinilglisin türevlerine metabolize olur. Bu metabolitler inaktiftir. Levosimendan dozunun yaklaşık %5'i bağırsaklarda indirgenerek aktif aminofenilpiridazinon'a (OR-1855) ve daha sonra daha aktif olan OR-1896'ya asetile edilir. OR-1896'nın potent inotropik, kronotropik ve vazodilatatör etkileri vardır (57). OR-1855 ve OR-1896 metabolitleri yavaş oluşur ve yavaş atılır. Plazma doruk konsantrasyonuna levosimendan infüzyonunun kesilmesinden sonraki 2 gün içinde ulaşırlar ve plazma proteinlerine bağlanma oranları %40'dır. OR-1855 ve OR-1896 metabolitlerinin yarı ömrü yaklaşık 75-80 saattir (57). Böylece, levosimendanın hemodinamik etkileri

ilacın infüzyonu kesildikten sonra bile uzun süre devam eder. Tüm hemodinamik etkilerin süresi tam olarak bilinmese de kan basıncı üzerine etkileri genellikle 3-4 gün, kalp hızı üzerindeki etkisi 7-9 gün devam eder. Hafif-orta derecede böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda eliminasyonu azalacağı için levosimendan dikkatli kullanılmalıdır.

2.7.2.3.2.3 Levosimendanın Farmakodinamik Özellikleri:

Levosimendanın miyokard ve vasküler yatak üzerine olan etkileri birbirinden farklı fakat birbirini tamamlayan mekanizmalarla meydana gelir. Sonuçta bu iki sistem üzerindeki etkiler, kalp yetmezliği tedavisini olumlu yönde etkiler.

Miyokardiyal Etkiler İçin Kalsiyum Duyarlılığı:

Kalp kasının kontraksiyonu miyofibrillerin kısılması ile olur. Aktin proteininin ince filamentleri ve miyozin proteininin kalın lifleri, minik çapraz bağlarla iletişime girer ve kasılma sırasında, bu çapraz bağların etkileşmesi ile birbirinin yanından kayarak çekilirler. Bu işlem için gerekli olan enerji ATP'nin hidrolizinden sağlanır. Tropomyozin ve C, T ve I troponinleri gibi yardımcı proteinlerde etkileşimi düzenler. Tropomyozin her yedi aktin monomeri boyunca uzanır ve gevşeme sırasında aktin ve miyozin arasındaki reaksiyonları engelleyecek bir pozisyonda bulunur. Troponin I ile birlikte spesifik aktin bölgelerini kapatır. Tropomyozin ve troponin I arasındaki güçlü bağlantılar bu pozisyonun devamını sağlar. Böylece aktinin miyozin çapraz bağları ile etkileşmesini engeller. Aktivasyonla hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve kalsiyum iyonları troponin C'ye bağlanır. Bu, troponin/ tropomyozin kompleksinde konformosyonel bir değişikliğe yol açar. Troponin/tropomyozin kompleksinin, aktin-miyozin interaksiyonu üzerindeki inhibisyonu ortadan kalkar. Aktine bağlanmak üzere miyozin lifinin baş kısmını serbestleştirerek kontraktıl kayma için köprüleşmelere olanak tanır.

Levosimendan, kardiyak troponin C'ye kalsiyuma bağımlı bir mekanizmayla bağlanarak miyofibrilleri kalsiyuma karşı daha duyarlı bir hale getirir. Bu etkileşim tropomyozinde kalsiyumun tetiklediği konformosyonel değişiklikleri stabilize ederek aktin-miyozin çapraz bağlarını güçlendirir. Levosimendan bu etkiyi, hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını yükseltmeden, troponin C'nin hücre içi kalsiyuma

duyarlılığını arttırarak gerçekleştirir. Ve düşük enerjide miyokard kontraksiyon gücünü artırır (58). Beta adrenerjik ajanlar ise, inotropik etkilerini hücre içi kalsiyum miktarını arttırarak gösterirler (40). Diyastol sırasında, sitoplazmik kalsiyum düzeyi azalır. Levosimendan diğer adrenerjik ajanlar gibi diyastolik kalsiyum miktarında artışa neden olmaz, böylece miyokardiyal relaksasyonu bozmaz, miyokardın oksijen gereksinimini arttırmaz (59).

Vasküler Etkiler İçin ATP Bağımlı Potasyum Kanallarının Aktivasyonu:

Levosimendan, vasküler düz kaslardaki ATP bağımlı potasyum kanallarına bağlanarak bu kanalları açar. Vasküler düz kaslarda vazodilatasyon sağlayarak pulmoner kapiller kama basıncını, sistemik vasküler direnci ve ven tonüsünü azaltır (60). Böylece kalbin ön yük ve ard yükünü azaltır, renal kan akımını iyileştirir (61). Vazodilatasyon koroner kan akımını da arttırmaktadır (54). Levosimendanın pozitif inotropik ve vazodilatatör etkileri, miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmaksızın kontraksiyonu iyileştirir, kardiyak debiyi arttırır (62). Ayrıca levosimendan yüksek dozlarda FDE III'ü selektif olarak inhibe eder. Deneysel ortamda, levosimendanın, düşük dozlarda kalsiyum duyarlılaştırıcı, yüksek dozlarda da FDE inhibitör özelliği ön plandadır (55).

Özetle, levosimendan, özgün iki mekanizmasıyla (miyokardiyal kalsiyuma karşı duyarlılaştırma ve ATP- bağımlı vasküler potasyum kanallarında açılma) miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmaksızın kardiyak performansı iyileştirir, ön yük ve ard yükü azaltır, diyastolik fonksiyonda bozulma yaratmaz, koroner kan akımını arttırır, düşük aritmi riski taşır ve stres altındaki miyokardın fonksiyonlarını iyileştirir.

2.7.2.3.2.4. Levosimendanın Klinik Profili:

Levosimendanın pozitif inotropik etkisi pek çok klinik ve deneysel çalışmalarla değerlendirilmiştir. Levosimendanın, kobay kardiyak doku miyofibrillerinde (63), köpeklerde (64) ve pace'in indüklediği dilate kardiyomiyopatide (65) miyokard kontraktilesini belirgin arttırdığı gösterilmiştir. İzole edilmiş kobay ventrikül miyositlerinde levosimendanın dobutaminle benzer oranda hücrede kısalmaya neden olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, levosimendan kullanıldığında kasılma sonrasında yükselmiş olan hücre içi kalsiyum konsantrasyonu azalırken dobutamin kullanıldığı zaman artmış hücre içi kalsiyum

seviyesi devam etmiştir (66). Bu nedenle, hücre içi kalsiyum yükselmesine bağlı oluşan diyastolik fonksiyonda bozulma ve kardiyak aritmiler levosimendan ile daha az beklenmektedir. Levosimendanın, diyastolik fonksiyonu düzelttiği deneysel ortamlarda gösterilmiştir (64,67). Yine, kobay kalplerde dobutamine kıyasla levosimendan, iskemi-reperfüzyon aritmilerini indüklememiştir (68). Levosimendan, pozitif inotropik etkisini miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmadan sağlarken beta adrenerjik ajanlar kardiyak debiyi arttırırken miyokard oksijen tüketimini de belirgin arttırırlar (40,69). Bu sebeple, beta adrenerjik ajanlar koroner arter hastalığı olanlarda iskemiye alevlendirebilir, akut miyokard infarktüsü sırasında infarkt büyüklüğünü arttırabilir (70). Levosimendanın ise yapılan bazı deneysel çalışmalarda iskemik miyokardı koruduğu (68), miyokard iskemisi öncesinde ve sırasında verildiğinde infarkt boyutunu küçülttüğü gösterilmiştir (71). Levosimendan, kalp yetmezlikli hastalarda pozitron emisyon tomografi kullanılarak yapılan çalışmada kardiyak debiyi ve miyokardiyal kan akımını oksijen tüketimini arttırmadan yükselttiği (62), yine başka bir çalışmada akut miyokard iskemisi olan hastalarda perkütan translüminal anjioplasti sonrasında stunnig miyokard fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (72). Tüm bu etkileri levosimendanı diğer inotropik ilaçlara kıyasla iskemik dekompanze kalp yetmezliğinde tercih edilecek, oldukça yararlı bir ajan yapmaktadır. Bununla birlikte, birkaç deneysel çalışmada, iskemi sırasında levosimendanın ventrikül aritmilerini arttırdığı (73) ve miyokard kontraktilesini azalttığı görülmüştür (74). Yine iskemik kardiyomiyopati hastalarda ventrikül aritmilerinde artış bildirilmiştir (49), özellikle de bu etki terapötik dozun 3 katından fazla olan 0.6 µg/kg/dk hızında daha çok görülmüştür (75).

2.7.2.3.2.5. Levosimendanın Güvenirliği:

Levosimendan, orta-şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmiştir. Dobutamin ya da plasebo kontrollü klinik çalışmalarda en sık bildirilen yan etkiler hipotansiyon, başağrısı, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyondur (76-80). Sonuçları yakın zamanda açıklanan *REVIVE-2* çalışmasında plaseboya kıyasla (%35.5 ve %49.2) ve *SURVIVE* çalışmasında dobutamine kıyasla (%14 ve %16) levosimendan tedavisi ile daha fazla hipotansiyon görülmüştür. Üç yüz seksen altı hastanın incelendiği 10 klinik çalışmada levosimendan veya plasebo

verilen hastalar arasında devamlı olmayan ventriküler taşikardi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (81). Ancak, yine son çalışmalarda levosimendana bağlı aritmik yan etki sıklığında artış dikkati çekmektedir (79,80). *REVIVE* çalışmasında ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon plaseboya göre daha fazla, *SURVIVE* çalışmasında da atriyal fibrilasyon dobutamine göre daha sık izlenmiştir. *LIDO* çalışmasında, anjina pectoris, miyokard iskemisi ve hız/ritm bozuklukları dobutamin alanlarda levosimendan alanlara göre anlamlı derecede daha fazla izlenmiştir (76). Levosimendan, hemoglobin, hematokrit ve serum potasyum seviyelerinde hafif düşmeye neden olabilir (82).

Klinik çalışmaların çoğunda, levosimendan ile kalp yetmezliği tedavisinde rutin kullanılan ilaçlar (ADE inhibitörleri, beta-blokerler, digoksin, furosemid ve spirinolakton) arasında ciddi etkileşim bildirilmemiştir (78-80). Fakat levosimendan ile birlikte nitrat tedavisi vazodilatasyona neden olup sistolik kan basıncını düşürebilir ve ortostatik hipotansiyona yol açabilir (75). Levosimendan infüzyonu kesildikten sonra rebound olayı bildirilmemiştir. Çocuklarda, 18 yaş altı adolesanlarda ve gebelerde kullanımına ilişkin herhangi bir deneyim mevcut değildir.

2.7.2.3.2.6. Levosimendanın Klinik Kullanımı: Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar, Doz ve Uygulama

Berberinde konjesyon olsun veya olmasın, periferik perfüzyon bozukluğu (hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma) geliştiğinde ya da uygun dozdaki diüretik ve vazodilatatör tedaviye dirençli pulmoner ödem varlığında intravenöz pozitif inotropik ajanların kullanılma endikasyonu vardır (11). Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2005 yılında yayınlanan akut kalp yetmezliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre, kardiyak sistolik disfonksiyon sonucu düşük debili kalp yetmezliği olan ve hipotansiyonu olmayan ciddi semptomatik hastalarda levosimendan tedavi önerisi sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olarak yer almıştır. Büyük çalışmalara bakıldığında, NYHA sınıf III-IV, EF <30-35, intravenöz diüretik ve nitratları da içeren yeterli medikal tedaviye rağmen ciddi semptomatik akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalara levosimendan verilmiştir (76,77,78-80).

Levosimendan, ventrikül doluşu ve çıkışını etkileyen önemli mekanik obstrüksiyonlar, ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı <85 mmHg) ve taşikardi,

ciddi böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30ml/dk), ciddi karaciğer bozukluğu ve torsade de pointes geçmişi olan hastalarda kontrendikedir. Hafif-orta derecede böbrek ve karaciğer bozukluğu, aneminin eşlik ettiği iskemik kalp hastalığı, taşikardi veya hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon, devam eden koroner iskemi, etyolojisine bakmaksızın uzamış QTc varlığında levosimendan dikkatle ve yakın monitörizasyon eşliğinde uygulanmalıdır.

Önerilen tedavi dozu, 10 dakika 6-24 µg/kg yüklemeyi takiben 24 saat boyunca 0.05-0.2 µg/kg/dk sürekli infüzyon şeklindedir (11). Tartışılan nokta, levosimendan tedavisine başlanırken yükleme dozu yapılıp yapılmamasıdır. Sürekli infüzyonla tam terapötik etkinliğe yaklaşık 4 saatte ulaşılabilirdiği için, hızlı etkinliğin istendiği hastalarda yükleme dozu önerilmektedir. Ayrıca, sistolik kan basıncı <90 mmHg olan hastalarda yükleme dozundan kaçınılmalıdır (11). Hipotansiyon ve taşikardi oluşması halinde doz 0.05 µg/kg/dk'ya düşürülür ya da tedavi sonlandırılır. Eğer başlangıç dozu tolere edilmiş ve daha fazla hemodinamik yanıtı ihtiyaç duyuluyorsa doz 0.02 µg/kg/dk'ya çıkarılabilir. Levosimendan tedavisi boyunca kalp hızı, kan basıncı, EKG ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Levosimendanın hemodinamik etkileri aktif metabolitleri nedeni ile infüzyon kesildikten sonra da devam etmektedir. Tüm hemodinamik etkilerin süresi tam olarak belirlenmemiştir. Ancak, kan basıncı üzerine etkileri genellikle 3-4 gün ve kalp hızı üzerindeki etkisi 7-9 gün devam eder. Bu sebeple, infüzyon bittikten sonra en az 3 gün veya hasta klinik açıdan stabil olana kadar non-invazif monitörizasyon önerilir. Hafif-orta derecede karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlarda bu sürenin 5 güne uzatılması önerilmektedir (83).

Levosimendan, kalsiyum duyarlılaştırıcı ve ATP bağımlı potasyum kanallarını açıcı etkisiyle miyokardiyal kontraktileti artırarak, vazodilatasyon ve periferik rezistansı azaltarak ve dekompanse kalp yetmezliği olgularında dopamin ve dobutamine alternatif olarak önerilen yeni bir pozitif inotropik ajan olmuştur. Levosimendanın, kalp debisi, pulmoner kapiller kama basıncı gibi hemodinamik parametreler, klinik semptomlardaki değişiklikler, mortalite üzerine etkisinin ve yan etkilerinin incelendiği büyük klinik çalışmalar olmakla birlikte hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisinin incelendiği sınırlı sayıda klinik çalışma mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Nisan 2005- Ekim 2006 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapıldı. Çalışma için 07.06.2006 tarihli 4. karar sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm vakalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılım için onayları alındı.

Çalışmaya kalp yetmezliği olan, ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunduğu gösterilen, sol ventrikül EF < %35 ve fonksiyonel kapasitesi III ve IV olan, kalp yetmezliği nedeni ile kardiyoloji servisinde yatan, pozitif inotropik tedaviye ihtiyacı nedeniyle dobutamin ve/veya levosimendan tedavisi planlanan, yaş ortalaması 59.6±1.2 yıl olan, 35 erkek, 16 kadın toplam 51 olgu (31 olgu iskemik kardiyomiyopati (İKMP)/ 20 olgu dilate kardiyomiyopati (DKMP)) alındı. Tüm hastalardan kalp yetmezliği kılavuzlarında önerildiği ve kalp yetmezlikli olgularda klinik değerlendirme amacıyla bakılması gerektiği şekliyle, tam kan sayımı, kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, serum elektrolitleri, BNP düzeyi çalışıldı, EKG çekildi. Anamnezinde MI veya koroner arter bypass greft öyküsü olan ve koroner anjiyografide koroner arter hastalığı saptanan hastalar İKMP'li olgular olarak değerlendirilirken, koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı olmadığı gösterilmiş hastalar DKMP'e bağlı kalp yetmezliği olan olgular olarak değerlendirildi. Son 30 gün içinde akut koroner olay geçiren, atriyal fibrilasyonu bulunan, hemodinamiği bozan ciddi atriyal ve ventriküler aritmi, ciddi kapak hastalığı, ciddi renal ve hepatik yetmezlik, ciddi hipotansiyon, obstruktif kardiyomiyopati, hipokalemi ya da hiperkalemi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Semptomatik hipotansiyon, kalp hızının 10 dakikadan fazla >130 vuru/dk olması ya da herhangi bir ciddi yan etki durumunda infüzyonun kesilmesi planlandı. İşlemden en az 48 saat önce hastaların beta-bloker tedavisi kesildi.

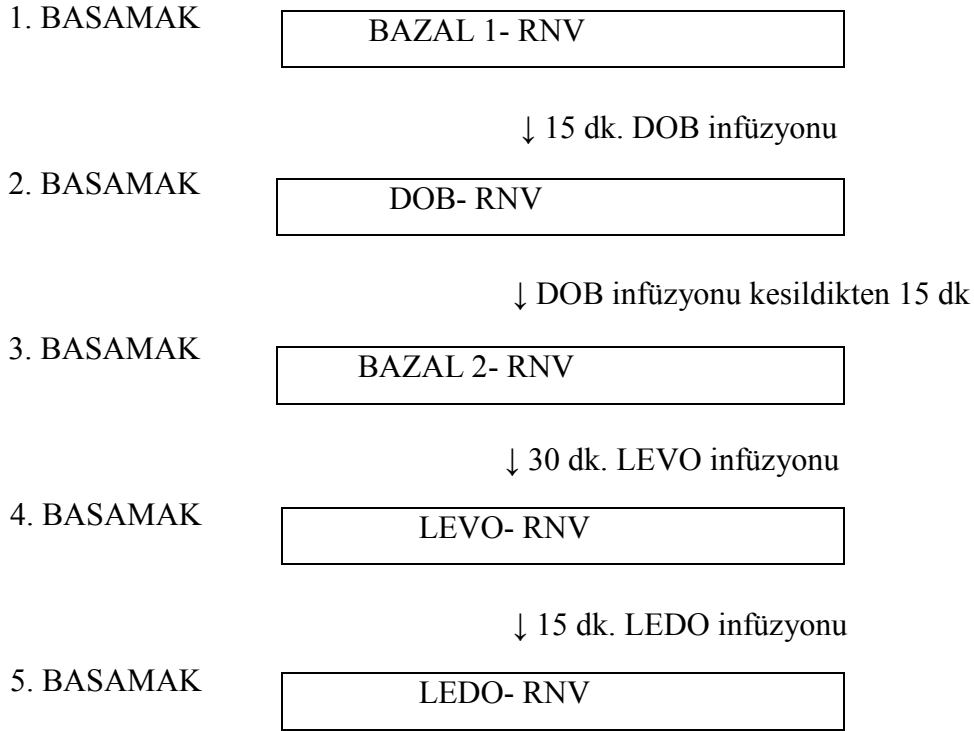
Olgulara, bazal, dobutamin (DOB), levosimendan (LEVO) ve dobutamin ile kombine levosimendan (LEDO) infüzyonu sırasında RNV çekimleri yapıldı. Sol ventrikül sistolik (EF, PER, TPER) ve diyastolik (PFR, TPF, MFR) parametreleri değerlendirildi.

Önce basal RNV yapılarak, 10 µg/kg/dk hızında dobutamin infüzyonuna başlandı. 15 dakika dobutamin infüzyonundan sonra 2.RNV çekimi yapıldı. Çekim

bittikten sonra dobutamin infüzyonu kesilerek 15 dk beklendi. Hem dobutamin infüzyonunun hemodinamik etkilerinin ortadan kalktığını görmek hem de levosimendan infüzyonu öncesinde bazal parametreleri değerlendirmek amacıyla levosimendan infüzyonu öncesinde, dobutamin kesildikten 15 dk sonra tekrar 3. RNV çekimi yapıldı. Ardından levosimendan yükleme dozu 24 µg/kg 10 dakika verilerek 0.2 µg/kg/dk dozunda levosimendan infüzyonuna 30 dakika devam edildi. İnfüzyon devam ederken 4.RNV çekimi yapıldı. Takiben levosimendan infüzyonuna ilave 10 µg/kg/dk dobutamin infüzyonu başlanarak 15 dakika sonra, hasta levosimendan ve dobutamin kombine infüzyonunu alırken 5.RNV çekimi yapıldı.

Çalışma özet olarak;

1. RNV→ BAZAL 1
2. RNV→ DOB (15 dk'lık DOB infüzyonu sonrasında, infüzyon devam ederken)
3. RNV→ BAZAL 2 (DOB infüzyonu kesildikten 15 dk sonra)
4. RNV→ LEVO (30 dk'lık LEVO infüzyonu sonrasında, infüzyon devam ederken)
5. RNV→ LEDO (15 dk'lık LEDO infüzyonu sonrasında, infüzyon devam ederken) yapıldı.



Şekil 3.1: Çalışma protokolü

RNV çekimleri, Nükleer Tıp Anabilim dalında yapıldı. Hastalara intravenöz pirofosfat yapıldıktan 20 dakika sonra 540-740MBq (15-20mCi) ^{99m}Teknesyum (Tc) parenteral uygulandı. 30 dakika sonra RNV çekimlerine başlandı. Görüntüleme bilgisayar ile bağlantılı bir gama kamera (General Electric, GE, 400AC/T Milwaukee, Wisconsin) ile yapıldı. Düşük enerjili, çok amaçlı (LEGP) kolimatör kullanıldı. Çalışma başlatılmadan önce trigger R dalgası ile hastanın QRS kompleksinin eş zamanlı olduğu teyid edildi. Pencere aralığı %20, zoom 1 ve matriks 64x64 idi. Her kardiyak siklus, 32 aralık (frame) olacak şekilde ayarlandı. Her bir aralıkta 225 sayım elde edilene kadar çekime devam edildi. Görüntüler SAO pozisyonundan 10-15° kaudal tilt verilerek alındı. Her çekim öncesinde ve sonrasında sfingomanometre ile sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüldü. İşlem süresince EKG monitörizasyonu yapıldı. Monitörizasyon ile kalp hızı ve aritmi kaydedildi, tedavi yan etki açısından takip edildi. Monitörizasyon sırasında aritmi izlenmesi ve hastanın baş dönmesi, baş ağrısı, çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi semptomlar tariflemesi yan etki için pozitif olarak kabul edildi.

Proçesler, sol ventrikül parametreleri yarı otomatik software ile hesaplandı. 32 aralıkta sol ventrikül sınırları çizildi ve zaman aktivite eğrisi oluşturuldu. (şekil 2.1) EF, PER, TPER, PFR, TPFR ve MFR ölçümleri alındı.

Olguların bütün değerleri ortalama±SH (standart hata) olarak belirtildi. Tedaviler arasındaki karşılaştırma eşleştirilmiş t testi ile yapıldı. İKMP ve DKMP'li olgular arasındaki karşılaştırmada ise student t testi kullanıldı. Dobutamin, levosimendan ve dobutamin ile levosimendanın kombine tedavileri arasındaki yan etkilerin karşılaştırılması Mc Nemar testi ile yapıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kalp yetmezliği olan, ekokardiyografide EF<%35 olan toplam 51 olgu alındı. Olguların genel özellikleri tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Olguların genel özellikleri

HASTA SAYISI	51
Yaş	59.6±1.2 yıl
Cins	35 erkek/ 16 kadın
Boy	164.4±1.1 cm
Ağırlık	71.3±1.9 kg
Diabet	13 hasta
Hipertansiyon	19 hasta
Sigara içen	27 hasta
Dislipidemi	18 hasta
Hemoglobin	13.2±0.24 gr/dl
Lökosit	9323±547 /ul
Platelet	290000±13290 /ul
Üre azotu	26.5±1.89 mg/dl
Kreatinin	1.22±0.05 mg/dl
Sodyum	137.6±0.6 mEq/l
Potasyum	4.48±0.06 mEq/l
BNP	3862±961 pg/ml
LA	44±0.88 mm
DİÇ	63.7±1.05 mm
SİÇ	51.6±1.04 mm
ALEF	26.4±0.96 (%)
MODEF	27.6±0.98 (%)
İKMP/ DKMP	31 hasta/ 20 hasta

LA: sol atriyum çapı, DİÇ: diyastolik iç çap, SİÇ: sistolik iç çap, ALEF: area-length ile EF, MODEF: modifiye simpson metodu ile EF

Olguların hepsine dobutamin 10 µg/kg/dk hızında verilirken levosimendan dozu, 50 hastaya 24 µg/kg 10 dk yükleme dozundan sonra 0.2 µg/kg/dk hızında infüzyon olarak 30 dk verildi. İki hastada levosimendan idame dozu, düşük sistolik kan basıncı (<80 mmHg) nedeni ile 0.1 µg/kg/dk’ya düşürüldü.

Bazal 1 ve bazal 2 ölçümleri arasında tüm karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu da, levosimendan infüzyonu öncesinde dobutaminin hemodinamik etkilerinin ortadan kalktığını, levosimendan infüzyonu sırasındaki

ölçümlerde dobutaminin etkisinin olmadığını gösterdi. Dobutamin, levosimendan ve kombine uygulamaları ile elde edilen RNV değerleri ile bunların karşılaştırmaları Tablo 4.2’de görülmektedir. Levosimendan ve dobutamin infüzyonu ile hem sistolik ve hem de diyastolik parametrelerde düzelme sağlandığı görüldü. Levosimendan infüzyonu sonrasında EF, PER ve MFR parametrelerinde anlamlı düzelme izlenirken, dobutamin infüzyonu ile EF, PER, TPER, PFR ve MFR parametrelerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşılmıştır. Levosimendan ve dobutamin infüzyonu sırasında elde edilen ölçümler karşılaştırıldığı aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. Levosimendan ve dobutamin infüzyonu kombine olarak verildiği zaman alınan ölçümlerde TPER dışındaki diğer sistolik ve diyastolik parametrelerdeki düzelmelerin tek başına hem levosimendan hem de dobutamin infüzyonundan daha fazla olduğu görüldü. (Tablo 4.2, Şekil 4.1)

Tablo 4.2: Olguların Radyonüklid Ventrikülografi Verileri

	Bazal 1	DOB	Bazal 2	LEVO	LEDO
EF, %	29.3±1.3	32.8±1.5 **	29.8±1.3	32±1.3 #	35.9±1.5 ## ††† §§
PER, edc/msc	1.58±0.06	1.95±0.08 **	1.66±0.06	1.83±0.07 #	2.15±0.08 ## †† §§
TPER, ms	168.3±6.5	141.5±5 **	160.6±4.4	153±5.2	128±4.4 ## † §
PFR, edc/msc	1.43±0.06	1.61±0.07 *	1.42±0.06	1.5±0.07	1.79±0.07 ## †† §§
TPFR, ms	168.9±9.5	169.3±9.9	184±9.2	180±10	173.2±9.3
MFR, dc/msc	0.69±0.03	0.85±0.04 **	0.7±0.03	0.8±0.03 #	0.95±0.05##§§§

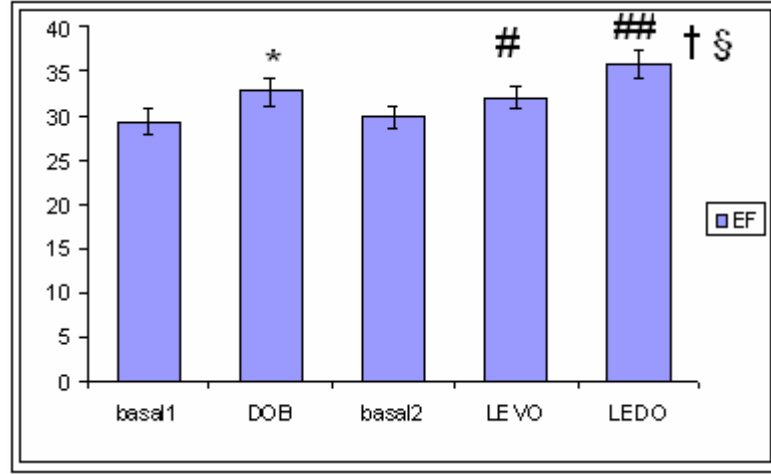
* p<0.01 ve ** p<0.001; bazal 1 ile karşılaştırıldığında

p<0.01 ve ## p<0.001; bazal 2 ile karşılaştırıldığında

† p<0.05, †† p<0.01 ve ††† p<0.001; dobutamin ile karşılaştırıldığında

§ p<0.01 ve §§ p<0.001; levosimendan ile karşılaştırıldığında

Dobutamin ve levosimendan verileri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır.



* p<0.001; bazal 1 ile karşılaştırıldığında

p<0.01 ve ## p<0.001; bazal 2 ile karşılaştırıldığında

† p<0.001; dobutamin ile karşılaştırıldığında

§ p<0.001; levosimendan ile karşılaştırıldığında

Şekil 4.1: Bazal1, DOB, bazal2, LEVO, LEDO ölçümlerinde EF'nin karşılaştırılması

İKMP ve DKMP'li olgularda dobutamin, levosimendan ve levosimendan ile kombine dobutamin infüzyonunun sistolik ve diyastolik parametreler üzerine olan etkisi değerlendirildiğinde; benzer şekilde bazal 1 ve bazal 2 arasında anlamlı bir fark bulunamadı. (Tablo 4.3, 4.4)

İKMP olgularında, dobutamin infüzyonu ile sistolik parametrelerden EF, PER, TPER'de, diyastolik parametrelerden PFR ve MFR'de iyileşme gözlenirken levosimendan infüzyonu ile diyastolik parametrelerden sadece MFR'de düzelme görüldü. Dobutamin ve levosimendan ölçümleri karşılaştırıldığında, dobutamin infüzyonu sırasında sistolik parametrelerden PER'de düzelme görüldü. Levosimendan ile dobutamin infüzyonunun kombine kullanımında ise sistolik ve diyastolik parametrelerde belirgin iyileşme izlendi. Ancak kombine tedavideki bu iyileşme, levosimendan infüzyonu ile elde edilenden daha fazla iken dobutamin infüzyonu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir anlam yoktu. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: İKMP'li Olgularda Radyonüklid Ventrikülografi Verileri

	İKMP				
	Bazal 1	DOB	Bazal 2	LEVO	LEDO
EF, %	29.38±1.55	32.65±1.9 **	29.7±1.6	30.8±1.64	34.2±1.86 ### §§§
PER, edc/msc	1.58±0.07	1.94±0.1 ***	1.64±0.07	1.67±0.07 ††	2.05±0.09 ### §§§
TPER, ms	172±8.89	132.3±6 ***	155.3±5.0	149.5±5.5	126.1±4.9 ### §§
PFR, edc/msc	1.4±0.06	1.56±0.08 *	1.34±0.06	1.42±0.08	1.57±0.08 ### §
TPFR, ms	153.8±9.9	158.4±12.4	172.9±11.9	167.9±9.29	173.1±13.8
MFR, dc/msc	0.7±0.04	0.84±0.05 **	0.71±0.03	0.76±0.04 #	0.89±0.05 ### §§

* p<0.05, ** p<0.01 ve *** p<0.001; bazal 1 ile karşılaştırıldığında

p<0.05, ## p<0.01 ve ### p<0.001; bazal 2 ile karşılaştırıldığında

† p<0.05, †† p<0.01 ve ††† p<0.001; dobutamin ile karşılaştırıldığında

§ p<0.05, §§ p<0.01 ve §§§ p<0.001; levosimendan ile karşılaştırıldığında

DKMP'li olgularda da bazal değerler arasında (bazal 1 ve bazal 2) istatikselsel anlamlılık yoktu. Dobutamin infüzyonu ile sistolik parametrelerden EF, PER diyastolik parametrelerden PFR ve MFR'de anlamlı düzelme görülürken, sistolik parametrelerden TPER ve diyastolik parametrelerden TPFR'de düzelme izlenmedi. Yani dobutamin infüzyonu ile DKMP'li olgularda İKMP'li olgulardaki gibi da hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarda düzelme mevcuttu. DKMP'li olgularda, levosimendan infüzyonu ile sistolik parametrelerden EF, PER ve diyastolik parametrelerden MFR'de düzelme sağlandı, sistolik parametrelerden TPER, diyastolik parametrelerden PFR, TPFR'de düzelme görülmedi. Oysa ki, İKMP'li olgularda levosimendan infüzyonu ile diyastolik parametrelerden sadece MFR'de düzelme izlenmişti. DKMP'li olgularda dobutamin ve levosimendan infüzyonlarının sağladığı düzelme arasında istatikselsel olarak bir anlamlılık mevcut değildi. Levosimendan ve dobutaminin kombine tedavisinde tüm sistolik ve diyastolik parametrelerdeki düzelme izlendi ve bu düzelme hem levosimendan hem de dobutamin infüzyonundan daha fazla olarak saptandı. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4: DKMP'li Olgularda Radyonüklid Ventrikülografi Verileri

	DKMP				
	Bazal 1	DOB	Bazal 2	LEVO	LEDO
EF, %	29.3±2.45	33.1±2.5 **	30.1±2.3	34±2.3 ##	38.4±2.8 ### †† §§
PER, edc/msc	1.59±0.1	1.98±0.12 ***	1.69±0.11	2.07±0.12 ##	2.32±0.14 ### † §
TPER, ms	162.4±9.43	155.8±7.89	168.8±8.1	158.6±10.5	131.2±8.6 ## †
PFR, edc/msc	1.47±0.12	1.67±0.12 *	1.54±0.12	1.64±0.13	2.14±0.1 ### ††† §§
TPFR, ms	192.4±17.8	186.1±16.2	201.6±14	198.8±21	173.4±11 #
MFR, dc/msc	0.68±0.05	0.87±0.07 **	0.69±0.05	0.86±0.07 #	1.04±0.1 ### † §

* p<0.05, ** p<0.01 ve *** p<0.001; bazal 1 ile karşılaştırıldığında

p<0.05, ## p<0.01 ve ### p<0.001; bazal 2 ile karşılaştırıldığında

† p<0.05, †† p<0.01 ve ††† p<0.001; dobutamin ile karşılaştırıldığında

§ p<0.05, §§ p<0.01 ve §§§ p<0.001; levosimendan ile karşılaştırıldığında

İKMP ve DKMP'li olgulardaki bulgularımız, dobutamin ve levosimendan ile dobutamin kombine tedavisinin hem İKMP hem de DKMP grubunda sistolik ve diyastolik parametreleri düzelttiğini, bununla birlikte levosimendan infüzyonunun, DKMP'li olgularda İKMP'li olgulara göre sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olan etkisinin daha belirgin olduğunu göstermiştir.

İKMP ve DKMP'li olgularda dobutamin, levosimendan ve kombine tedavi ile sağlanan sistolik ve diyastolik fonksiyonlar her iki grup arasında da karşılaştırıldı. (Tablo 4.5) Dobutamin ve levosimendan infüzyonu ile DKMP'li olgularda İKMP'li olgulara göre sistolik parametrelerden sırasıyla TPER ve PER'de anlamlı düzelme izlenirken; levosimendan ile dobutaminin kombine infüzyonu ile yine DKMP'li hastalarda diyastolik parametrelerden PFR'de belirgin düzelme saptandı. Sonuç olarak, iki grup arasındaki karşılaştırmada DKMP'li olgularda İKMP'li olgulara göre üç tedavide de (DOB, LEVO, LEDO) üstünlük saptandı.

Tablo 4.5: İKMP ve DKMP'li Olgularda DOB, LEVO, LEDO Tedavilerinin Karşılaştırılması

	DOB		LEVO		LEDO	
	İKMP	DKMP	İKMP	DKMP	İKMP	DKMP
EF, %	32.65±1.9	33.1±2.5	30.8±1.64	34±2.3	34.2±1.86	38.4±2.8
PER, edc/msc	1.94±0.1	1.98±0.12	1.67±0.07	2.07±0.12 #	2.05±0.09	2.32±0.14
TPER, ms	132.3±6	155.8±7.89*	149.5±5.5	158.6±10.5	126.1±4.9	131.2±8.6
PFR, edc/msc	1.56±0.08	1.67±0.12	1.42±0.08	1.64±0.13	1.57±0.08	2.14±0.1 §
TPFR, ms	158.4±12.4	186.1±16.2	167.9±9.2	1.64±0.13	173.1±13.8	173.4±11
MFR, dc/msc	158.4±12.4	0.87±0.07	0.76±0.04	0.86±0.07	0.89±0.05	1.04±0.1

İKMP ve DKMP'li gruplar arasında

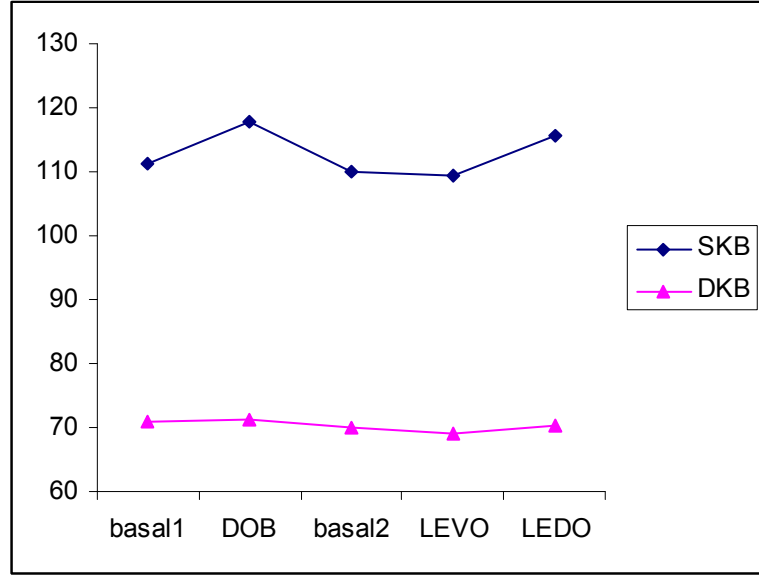
*: P<0.05; DOB. ile elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında

#: P<0.05; LEVO ile elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında

§: P<0.001; LEDO ile elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında

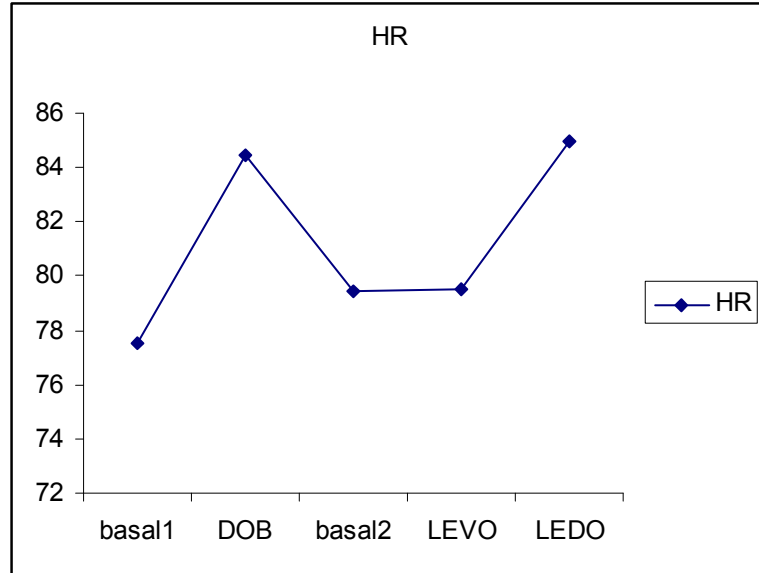
Hastaların kan basıncı takibinde, sistolik kan basıncı (SKB) dobutamin infüzyonu ile bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttı. (bazal 1: 111 mmHg, DOB: 117 mmHg; p<0.01) Levosimendan infüzyonu ile bazal 2 değerine göre sistolik kan basıncında anlamlı bir değişiklik izlenmedi. (bazal 2: 110 mmHg, LEVO: 109 mmHg; p:0.71) Çalışmamızda iki hastada levosimendan idame dozu hipotansiyon nedeni ile yarıya düşürüldü. Kombine tedavide ise, bazal 2 ile karşılaştırıldığında sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. (bazal 2: 110 mmHg, LEDO: 115 mmHg; p<0.01)

Diyastolik kan basıncı (DKB) takibinde ise, dobutamin, levosimendan ve kombine tedavi ile bazal değerlere göre anlamlı bir fark saptanmadı. (bazal 1: 70 mmHg, DOB: 71 mmHg, p: 0.85; bazal 2: 71 mmHg, LEVO: 69 mmHg, p: 0.16; bazal 2: 71 mmHg, LEDO: 70 mmHg, p: 0.43) (Şekil 4.2.)



Şekil 4.2: SKB ve DKB'daki değişim

Kalp hızındaki artış, dobutamin ve kombine tedavide istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (bazal 1: 77/dk, DOB: 84/dk, $p < 0.001$; bazal 2: 79/dk, LEDO: 84/dk, $p < 0.01$) Bununla birlikte, levosimendan infüzyonu ile kalp hızında belirgin bir artış izlenmedi. (bazal 2: 79/dk, LEVO: 79/dk, $p: 0.96$) (Şekil 4.3.)



HR: kalp hızı

Şekil 4.3: Kalp hızındaki değişim

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, bazal 1 ile bazal 2 değerleri arasında (sirasıyla %17, %17; p: 1), bazal 1 ile dobutamin tedavisi arasında (sirasıyla %17, %33; p: 0.07) ve dobutamin ile levosimendan tedavisi arasında (sirasıyla %33, %31; p: 1) anlamlı bir fark yoktu. Fakat levosimendan infüzyonu ve kombine tedavi ile bazale göre daha fazla yan etki izlendi. (sirasıyla sırasıyla %31, %17; p<0.05 ve %43, %17; p<0.01)

İki hastada levosimendan idame dozu, düşük sistolik kan basıncı (<80 mmHg) nedeni ile 0.1 µg/kg/dk'ya düşürüldü. Dobutamin infüzyonu sırasında baş ağrısı (1 hasta), bulantı (1 hasta), çarpıntı (1 hasta); levosimendan infüzyonu sırasında baş ağrısı (1 hasta), çarpıntı (1 hasta) ve baş dönmesi (2 hasta); dobutamin ile levosimendanın kombine infüzyonu sırasında da baş ağrısı (2 hasta) semptomları oldu.

5. TARTIŞMA

Levosimendan, kalsiyum duyarlılaştırıcı etkisiyle miyokardiyal kontraktileti arttıran aynı zamanda ATP bağımlı potasyum kanallarını açıcı etkisiyle vazodilatasyon sağlayan yeni bir pozitif inotropik ajandır. Levosimendan miyokardiyal kontraktileti, hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını yükseltmeden, troponin C'nin hücre içi kalsiyuma duyarlılığını arttırarak gerçekleştirir ve miyokard kontraksiyon gücünü düşük enerjide arttırır (58). Beta adrenerjik ajanlar ise, inotropik etkilerini hücre içi kalsiyum miktarını arttırarak gösterirler (40). Levosimendan diğer adrenerjik ajanlar gibi diyastolik kalsiyum miktarında artışa neden olmaz, böylece miyokardiyal relaksasyonu bozmaz, miyokardın oksijen gereksinimini arttırmaz (59). Diyastol sırasında, sitoplazmik kalsiyum düzeyi azalınca kalsiyum iyonları artık troponin C'ye bağlanmaz ve levosimendan miyokarda normal ya da iyileşmiş diyastolik relaksasyon sağlar.

Levosimendanın sistolik fonksiyonları üzerine olan etkisi pek çok çalışma ile değerlendirilmesine rağmen, dobutamin ve dobutamin ile kombine tedavisinin karşılaştırılmalı olarak hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisinin incelendiği bir çalışma yoktur.

Bizim çalışmamızda, levosimendan ve dobutamin infüzyonu ile hem sistolik ve hem de diyastolik fonksiyonlarda düzelme sağlandığı görüldü. Levosimendan ve dobutamin infüzyonu sırasında elde edilen parametreler karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca, levosimendan ve dobutamin infüzyonu kombine olarak verildiği zaman alınan ölçümlerde ise, sistolik ve diyastolik parametrelerdeki düzelmelerin tek başına hem levosimendan hem de dobutamin infüzyonundan daha fazla olduğunu bulduk.

Dobutamin, kardiyak debiyi arttıran, sol ventrikül dolum basınçlarını azaltan ve dolaylı olarak periferik rezistansı azaltan, kalp yetmezliğinde yaygın olarak kullanılan oldukça etkili bir pozitif inotropik ajandır. Fakat kardiyak debi ve kontraktilete artışı sağlarken hücre içi kalsiyum miktarını yükseltir, miyokard oksijen tüketimini arttırır ve böylece, aritmi, iskemi ve miyokard fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (69). Dobutaminin sistolik fonksiyonlar üzerine olan etkisi iyi bilinmektedir (42). Biz de çalışmamızda dobutamin infüzyonu ile sistolik fonksiyonlarda düzelme saptadık. Fakat dobutaminin diyastolik fonksiyonlar üzerine

olan etkisi hakkındaki bilgiler hala kısıtlıdır (84,85). Adrenerjik ajanlar daha önce de belirtildiği gibi sadece sistolde değil diyastolde de hücre içi kalsiyum miktarını artırır (40). Böylece miyokard relaksasyonunda bozulmaya neden olabilirler. Fakat yapılan bazı çalışmalarda, hem ciddi sol ventrikül disfonksiyonunda hem de korunmuş sistolik fonksiyon varlığında dobutaminin diyastolik fonksiyonları düzelttiği görülmüştür (86-88). Ciddi sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda, beta reseptör sayısındaki azalma ile korele olarak dobutamine inotropik ve kronotropik cevapta azalma olurken (89) pozitif lusitropik etkinin korunduğu, ayrıca beta-adrenerjik stimülasyon ile diyastolik fonksiyonlardaki düzelmelerin sistolik fonksiyonlardakinden daha önce ortaya çıktığı görülmüştür (87). Bu sebeple beta-adrenerjik stimülasyonun neden olduğu inotropik ve lusitropik etkinin farklı yollardan olabileceği, diyastolik fonksiyonlardaki düzelmelerin miyokard kontraksiyon ve relaksasyonundaki senkronizasyonunda iyileşme ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (87). Biz çalışmamızda, yukarıdaki çalışmaları destekleyecek şekilde, dobutamin infüzyonu ile diyastolik parametrelerde düzelmeyi saptadık. Ayrıca İKMP ve DKMP'li subgruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında da diyastolik fonksiyonlardaki bu iyileşme benzer şekilde mevcuttu.

Levosimendan, inotropik ve vazodilatör etkileri olan yeni bir kalsiyum duyarlılaştırıcı ajandır. Diğer kalsiyum duyarlılaştırıcılardan farklı olarak levosimendanın kalsiyum duyarlılaştırıcı etkisi kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Bu sebeple, sistolde inotropik etki oluşurken, kalsiyum miktarının az olduğu diyastolde, miyokard gevşemesi bozulmaz. Diyastolik fonksiyonun bozulmasını önler (50,51). Levosimendanın pozitif inotropik etkisi pek çok deneysel ve klinik çalışma ile gösterilmiştir (48,49,63,64,65,76,77). Diyastolik fonksiyonlar üzerine olan olumlu etkisi daha çok deneysel çalışmalarda görülmüştür (64,67). Pace ile indüklenmiş kalp yetmezlikli bir hayvan modeli çalışmasında, levosimendanın hem istirahatte hem de egzersiz sırasında sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkisi incelenmiştir (90). Bu çalışmada, levosimendan ile istirahatte ve egzersiz sırasında sol ventrikül kontraktilesinde belirgin artış saptanırken sol ventrikül relaksasyonu iyileşmiştir. Ayrıca sol ventrikül diyastol sonu basıncı, sistemik rezistans ve sol ventrikül sertliği belirgin azalmıştır. Ek olarak, levosimendan tedavisi ile egzersiz sırasında oluşan sol ventrikül diyastol sonu ve

ortalama sol atriyal basınç artışı önlenmiş, egzersizde normal yanıtın oluşması sağlanmıştır (90). Levosimendanın hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirildiği tek klinik çalışmada (91); daha önceki deneysel çalışmalardaki gibi levosimendanın ciddi kalp yetmezliğinde sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi, levosimendanın hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları iyileştirmesi, kalsiyum duyarlılaştırıcı etkisinin kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olmasındandır. Ek olarak, Na^+-Ca^{+2} pompasının aktivitesini artırarak da diyastolik fonksiyonlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir (92). Biz de çalışmamızda, levosimendan infüzyonu ile hem sistolik hem de diyastolik parametrelerde daha önce yapılmış tek klinik çalışma (91) ile benzer şekilde anlamlı düzelmeler saptadık.

Levosimendan ile ilgili yapılan ilk klinik çalışma doz saptama çalışmasıdır. Bu randomize, uluslararası, çok merkezli çalışma, NYHA sınıf II- IV iskemik kökenli kalp yetmezliği olan hastalarda levosimendanın terapötik dozunu tanımlamak amacıyla tasarlanmıştır (48). Dobutamin, plasebo ve etanol (levosimendan çözücüsü) infüzyonuna kıyasla 24 saatlik levosimendan infüzyonunun etkinlik ve güvenirliliği değerlendirilmiştir. Levosimendan, 5 farklı yükleme dozu ve ardından uygulanan idame infüzyon dozu şeklinde verilmiştir. (yükleme dozları 3,6,12,24,36 $\mu g/kg$; ardından sırasıyla idame dozları 0.05,0.1,0.2,0.4,0.6 $\mu g/kg/dk$). Kalp debisinde %40 veya daha fazla artış ve pulmoner kapiller kama basıncında %25 veya daha fazla düşüş tedaviye olumlu yanıt olarak kabul edilmiştir. Dobutamine %70, plaseboya %14 oranında yanıt alınmışken levosimendana yanıt doza bağımlı şekilde en düşük dozda %50 iken en yüksek dozda %86 olarak saptanmıştır. Sonuçta, levosimendan uygulanan bütün doz kombinasyonlarında olumlu hemodinamik etki göstermiştir. Tolere edilen levosimendan dozlarının yükleme dozu olarak 10 dakika 6-24 $\mu g/kg$, ardından 0.05-0.2 $\mu g/kg/dk$ infüzyon hızı şeklinde olduğu belirtilmiştir (48).

Doz titrasyon çalışmasında, levosimendanın orta- şiddetli derecede kalp yetmezliği (NYHA sınıf III ve IV) olan hastalarda önemli hemodinamik etkilere neden olduğu görülmüştür. (plasebo ile %17, levosimendan ile %80) Levosimendanın en düşük dozunda bile atım volümünde yaklaşık 12 ml, kardiyak indekste 0.7 l/dk/m²'lik bir artış sağlanmıştır. Hastalardaki semptomatik iyileşme

hemodinamik iyileşme ile paralel bulunmuştur. İnfüzyon kesildikten sonra olumlu hemodinamik yanıtlar 24 saat sonrasında da devam etmiştir (49). Bu süregelen etki, levosimendanın aktif metaboliti olan OR-1896'nın uzun bir yarı ömre sahip olmasına bağlanmaktadır.

LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe low Output heart failure) çalışması düşük debili (EF < %35, kardiyak indeks < 2.5 l/dk/m², PKKB > 15 mmHg), şiddetli kalp yetmezliği olan 203 hastanın alındığı, 24 saatlik levosimendan tedavisi ile dobutamin infüzyonunu etkinlik (hemodinamik yanıtlar, semptomlar) ve tedavi sonrası mortalite açısından karşılaştıran uluslararası, çok merkezli, randomize bir çalışmadır (76). Birincil sonlanım noktası 24. saatteki hemodinamik yanıt (kalp debisinde > %30 artış ve PKKB > %25 azalma), ikincil sonlanım noktaları ise kalp yetmezliği belirti ve semptomlarındaki değişiklikler, tedavinin kesiminden 6 saat sonraki hemodinamik etkilerin takibi ve 30 günlük mortalite olarak tanımlanmıştır. Sonuçta, dobutamin alanlarla karşılaştırıldığında, 24 saatlik levosimendan infüzyonu ile anlamlı derecede daha çok sayıda hastada, kalp debisinde \geq %30'luk bir artış ve PKKB \geq %25'lik bir azalma gözlenmiştir. (%28 ve %15, p: 0.022) Tedavinin kesilmesinden 6 saat sonra da kalp debisi ve PKKB'ndaki değişiklikler levosimendan lehine anlamlı derecede farklılık göstermiştir. Semptomatik açıdan levosimendan ile tedavi edilen daha fazla sayıda hastanın dispnesinde (%68) iyileşmeler görülmüş, ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Çalışmanın dikkat çekici sonuçlarından biri de, levosimendanın hemodinamik yararlarının beta-blokerlerle azalmamış olmasıdır. Oysa, dobutaminle kalp debisi ve PKKB'nda oluşan olumlu hemodinamik etkiler, kompetitif etki mekanizmalarına sahip beta-blokerlerin tedaviye eklenmesiyle belirgin derecede azalmıştır. Bu bulgu, büyük çoğunluğu beta-bloker tedavi alan kronik kalp yetmezlikli hastaların dekompanse esnasındaki tedavisinde levosimendanı dobutamine daha üstün kılmaktadır. *LIDO* çalışmasının en önemli sonucu, levosimendanın mortaliteyi azalttığına gösterilmesidir. Birinci (%7.8 ve %17, p:0.045) ve 6. aylarda (%26 ve %38, p:0.029) ölüm oranı levosimendan ile anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Akut miyokard infarktüsü sonrasında dekompanse kalp yetmezliği gelişen hastalarda levosimendan tedavisini değerlendirmek amacıyla *RUSSLAN*

(*Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure due to an Acute Myocardial Infarct*) çalışması tasarlanmıştır (77). Sol ventrikül yetmezliği olan MI geçirmiş, 504 hastanın alındığı çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Levosimendan dört farklı rejimde uygulanmıştır. (yükleme dozları 6,12,24 µg/kg; idame dozları 0.1,0.2,0.4 µg/kg/dk) Birincil sonlanım noktası önemli hipotansiyon ve iskemi oranları, ikincil sonlanım noktaları ise 14 gün içinde dispne ve bitkinlik semptomlarındaki değişiklikler ve plasebo ile karşılaştırılan ölüm oranları idi. Sonuçta, hipotansiyon ve iskemi, en yüksek dozda levosimendan alan grupta daha fazla olmasına rağmen, plaseboya kıyasla anlamlı farklılık göstermemiştir. Levosimendan ile tedavi edilen hastalarda dispne ve kalp yetmezliği daha az kötüleşmiştir. Üçüncü (p:0.045) ve 14. günlerdeki (p: 0.031) genel mortalite plaseboya kıyasla anlamlı derecede azalmış olup bu yararlı etki 6 ay kadar sürmüştür (p: 0.053). *RUSSLAN* çalışması, akut MI sonrası pozitif inotropik tedavinin mortaliteyi arttırmadığı ilk çalışmadır.

Levosimendanın klinik ve mortalite üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla tasarlanmış çalışmalardan birisi de *CASINO (Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure)* çalışmasıdır (93). Çalışmaya 600 hastanın alınması planlanmıştı. Fakat levosimendan tedavisi verilen grupta mortalite anlamlı derecede azaldığından çalışma 299 hasta ile erken sonlandırılmıştır. Altı aylık mortalite oranı, levosimendan grubunda hem dobutamin (%18 ve %42, p:0.0001) hem de plaseboya göre (%18 ve %28.3, p: 0.03) belirgin derecede düşük bulunmuştur.

REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) çalışması, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmanın amacı akut dekompanse kalp yetmezliğinde standart tedaviye ek olarak verilen levosimendanın etkisini standart tedaviyle karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Pilot çalışma olarak önce 100 hastanın alındığı *REVIVE-1* (78) çalışmasından sonra, *REVIVE-2* (79) çalışmasına 600 hasta alınmıştır. Beş günlük sürede levosimendan tedavisinin kalp yetmezliği semptomları ve klinik bulguları üzerindeki etkileri çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. *REVIVE-1* çalışmasında 24. saat ve 5. günde levosimendan grubunda biraz daha fazla düzelme gözlenirse de (%33 ve %49, p:0.229), istatistiksel anlamlılığa

ulaşmamıştır (78). Fakat, 24. saat ve 5. güne ek olarak 6. saatteki klinik semptom ve bulgular değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık sağlanmıştır (p:0.029). *REVIVE-2* çalışmasında, 5 gün sonunda, levosimendan grubunda plaseboya göre daha fazla düzelme (%19.4 ve %14.6) ve daha az kötüleşme (%19.4 ve %27.2) izlenmiştir. İkincil sonlanım noktalarından biri olan serum BNP düzeyleri açısından, levosimendan grubunda plaseboya göre 24. saat ve 5. günde anlamlı düşüşler izlenmiştir. Diğer bir ikincil sonlanım noktası olan 90 günlük mortalite ise, diğer çalışmalardan farklı olarak, levosimendan kolunda sayısal olarak daha fazla idi, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (45 hasta ve 35 hasta). Levosimendan grubunda, tedaviye bağlı yan etkiler plaseboya göre daha fazla görülmüştür (ventrikül taşikardisi, %25 ve %17; hipotansiyon, %50 ve %35; atriyal fibrilasyon, %8 ve %2) (79).

SURVIVE (Survival of Patients with Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) çalışması, 1327 hastanın alındığı, levosimendan ile dobutamin arasındaki mortaliteyi karşılaştıran, büyük, randomize, çift kör bir çalışmadır (80). Birincil sonlanım noktası olan 180 günlük mortalite açısından levosimendan ve dobutamin grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (%26.1 ve %27.9, p:0.401). 180. günden geriye doğru, tedavinin uygulandığı 24 saatlik süreye yaklaştıkça mortalitenin daha iyi olduğu dikkati çekmiştir. Fakat levosimendan ve dobutamin grubu arasındaki mortalite, 5. günde (%4.4 ve %6) ve 31. günde (%11.9 ve %13.7) de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. BNP düzeyleri levosimendan kolunda dobutamine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (p<0.001) 180 günlük sürede hastane dışında yaşam süresi ve 24 saat sonunda dispne durumunda değişiklik yönünden iki grup arasında fark saptanmamıştır. Kardiyovasküler yan etkilerden hipotansiyon ve ventriküler taşikardi iki grupta benzer bulunurken, levosimendan kolunda atriyal fibrilasyon daha sık izlenmiştir.

Sonuç olarak, *LIDO* ve *CASINO* çalışmalarında, intravenöz levosimendan tedavisinin akut dekompanse kalp yetmezliğinde, hem dobutamin hem de plaseboya göre sağkalımı artırdığı ve hemodinamik etkilerinin daha üstün olduğu görülmüştür. Yine her iki çalışmada levosimendanın hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Daha büyük çalışmalar olan *REVIVE-2* ve *SURVIVE* çalışmalarında ise, levosimendan semptomları iyileştirmede plasebodan daha iyi, BNP düzeylerini

azaltmada hem plasebo hem de dobutaminden daha iyi bulunmuştur. Fakat mortalite açısından, hem plasebo hem de dobutamin ile benzer bulunmuştur. Yine de *LIDO*, *CASINO* ve *SURVIVE* çalışmalarının metaanalizinde, uzun dönem mortalite oranı levosimendan grubunda dobutamine kıyasla daha düşük bulunmuştur (p:0.0019) (94).

İKMP ve DKMP'li subgruplarda levosimendanın sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olan etkisini değerlendirdiğimizde ise; levosimendan infüzyonunun DKMP'li olgularda İKMP'li olgulara göre sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olan etkisinin daha belirgin olduğunu bulduk. Daha önce, her iki hasta grubunda levosimendanın hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisinin incelendiği başka bir çalışma yoktur. Levosimendanın iskemik miyokardı koruduğu, koroner kan akımını arttırdığı, stunning miyokardiyumun fonksiyonlarını düzelttiği, oksijen tüketimini arttırmadan kardiyak debiyi arttırdığı gösterilmiştir (62,68,72). Tüm bu etkileri nedeni ile levosimendan miyokard iskemisi olan kalp yetmezlikli hastalarda seçilecek pozitif inotropik ajan olmalıdır. Fakat biz çalışmamızda, İKMP'li olgularda levosimendan infüzyonu ile sistolik ve diyastolik performanstaki düzelmeyi DKMP'li olgulardaki kadar belirgin bulamadık. Bu durum kontraktıl rezerv ile açıklanabilir.

Sol ventrikül kontraktılitesini, kardiyak debiyi arttıran ve diyastolik fonksiyonlarda düzelmeye sağladığı gösterilen pozitif inotropik ve lusitropik levosimendan ve dobutamin tedavilerinin sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini karşılaştırdığımızda, aralarında belirgin bir fark bulunmadı. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, daha önce yapılan klinik çalışmalarda ise levosimendan ile dobutamine kıyasla invazif ölçülen hemodinamik parametrelerde daha fazla iyileşme bildirilmiştir. Kalsiyum duyarlılaştırıcı levosimendan ve beta-adrenerjik ajan olan dobutamin farklı mekanizmalarla sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını düzeltse de bizim çalışmamızda etkileri birbirine denk saptanmıştır.

Levosimendan ile dobutaminin kombine tedavisi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda hem dobutamin hem de levosimendandan daha fazla düzelmeye sağladık. Kombine tedavinin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar üzerine olan etkisinin incelendiği ilk çalışma bizim çalışmamızdır. Levosimendan kalsiyum konsantrasyonuna bağlı şekilde troponin C'yi kalsiyuma duyarlılaştırırken

dobutamin hücre içi kalsiyum miktarını artırır. Bu sebeple, bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi levosimendan ve dobutaminin birlikte infüzyonu yararlı olabilir ve her bir ilacın hemodinamik etkilerinin toplamı şeklinde etki gösterebilir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda düzelme sağladığı bizim çalışmamızda da gösterilen levosimendan ve dobutaminin beraber kullanıldığı kombine tedaviyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Kombine tedavinin değerlendirildiği ilk klinik çalışmada (95), 24 saatlik dobutamin infüzyonuna yanıt alınamayan hastalarda, kombine tedavi ile sadece dobutamin infüzyonu karşılaştırıldı. Kombine tedavi ile tek dobutamin infüzyonuna kıyasla hemodinamik parametrelerde belirgin düzelme saptandı, ek olarak kardiyak indekste ortalama 0.76 ± 0.78 lt/dk /m² artış (p:0.001), PKKB'nda ortalama 6.39 ± 7.31 mmHg azalma (p:0.002) sağlandı. Kombine tedavinin güvenli, oldukça etkili olduğu ve terapötik etkilerinin ilaç kesildikten sonra da 7 günden fazla devam ettiği görüldü. Kombine tedavi ile sistemik kan basıncında belirgin değişiklik olmadı ve ciddi yan etkiler görülmedi. Çalışmaya alınan bütün hastalar 24 saatlik dobutamin tedavisine dirençli olmasına rağmen kombine tedavide, ventriküler dolum basınçlarında belirgin azalma ve kardiyak indekste artış saptandı ve durumu kritik olan bu hastaların çoğu hastaneden taburcu edilebildi (95). İntermitant şekilde verilen kombine tedavi ile dobutamin tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (96), kombine tedavi grubunda sağkalım daha iyi bulundu. (intermitant dobutamin tedavisi ile %6, intermitant kombine tedavi ile %61) Ayrıca kardiyojenik şokta katekolaminler ile birlikte levosimendan tedavisinin, kan basıncını etkilemeden ve yan etkileri arttırmadan kardiyak indeks ve sistemik rezistans üzerine yararlı etkileri gösterildi (97).

Çalışmamız yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, levosimendan infüzyonu ve kombine tedavi ile bazale göre daha fazla yan etki izlendi. (sırasıyla p<0.05 ve p<0.01) Monitörizasyon sırasında aritmi izlenmesi ve hastanın baş dönmesi, baş ağrısı, çarpıntı, göğüs ağrısı, bulantı gibi semptomlar tariflemesi yan etki için pozitif olarak kabul edildi. Çalışmada çok az hastada semptomatik yan etkiler olmasına rağmen levosimendan ve kombine tedavi ile yan etkilerin belirgin olması bu gruplardaki tedavi ile daha fazla aritminin olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi son çalışmalarda levosimendan tedavisi ile plaseboya ve dobutamine göre daha sık yan etki görülmüştür (79,80). Biz

çalışmamızda ayrıca kombine tedavi ile de bazal değerlere göre daha fazla yan etki saptadık.

Çalışmamızda dobutamin, levosimendan ve dobutamin ile levosimendanın kombine tedavisinin akut hemodinamik etkilerini değerlendirdik. Uzun dönemde, bu tedavi gruplarının etkinliğini incelemedik. Bu sebeple, klinik, semptomatik iyileşme ve mortalite üzerine olan etkileri değerlendirilemedi. Ayrıca, yan etkilerin incelenmesi açısından da yine süre kısıtlı idi.

6. SONUÇ

Dobutamin, akut kalp yetmezliğinde yaygın olarak kullanılan ve semptomatik düzelme sağlamada yararlı etkileri iyi bilinen pozitif inotropik bir ajandır. Bununla birlikte, beta bloker tedavi ile birlikte kullanımında etkinliğinin azalması, miyokardiyumun oksijen ihtiyacını arttırması ve potansiyel aritmojenik etkiler gibi kısıtlılıklara sahiptir. Levosimendan, yakın zamanda kullanılmaya başlanan, etki mekanizması farklı olan kalsiyum duyarlılaştırıcı yeni bir pozitif inotropik ajandır. Levosimendanın, dobutamin ile ilgili bilinen kısıtlılıklara sahip olmadığı yönünde bilgiler mevcuttur.

Çalışmamızda, dekompanse kalp yetmezliği kliniği olan İKMP ve DKMP'li olgularda levosimendan, dobutamin ve her iki ajanın birlikte kullanıldıkları kombine tedavide sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerindeki etkinlikleri araştırıldı. Levosimendan, dobutamin ve birlikte kullanıldıkları kombine tedavide hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarda düzelme elde edildi. Levosimendan ve dobutamin tedavileri karşılaştırıldığında, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olan etkileri açısından bir fark saptanmadı. Bununla birlikte, kombine tedavinin tek başına levosimendan ve dobutamin tedavisine göre sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki düzelme açısından daha yüksek etkinliğe sahip olduğu saptandı.

Çalışmamızın verilerine göre, levosimendan ve dobutamin tedavilerinin tek başına kullanılmalarına kıyasla kombine tedavinin klinik açıdan daha yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. Her ne kadar, levosimendan ve dobutaminin birlikte kullanıldığı klinik çalışmalar varsa da, sistolik ve diyastolik parametreler üzerine olan etkilerinin birlikte değerlendirildiği araştırma mevcut değildir. Bu açıdan, çalışmamızın kalp yetmezliği tedavisinin düzenlenmesinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

- 1- Bleumink,G.S.,Knetsch,A.M.,Sturkenboom,M.C. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur.Heart.J.*2004;25:1614-1619.
- 2- Mccullough,P.A.,Philbin,E.F.,Spertus,J.A. Confirmation of a heart failure epidemic: Findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J.Am.Coll.Cardiol.*2002;39:60-69.
- 3- Williams,J.F.,Bristow,M.R.,Fowler,M.B. Guidelines for the evaluation and management of heart failure: report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J.Am.Coll.Cardiol.*1995;92:2764-2784.
- 4- Ho,K.K.,Pinsky,J.L.,Kannel,W.B.,Levy,D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J.Am.Coll.Cardiol.*1993;22:(Suppl 4):6A-13A.
- 5- Lloyd-Jones,D.M.,Larson,M.G.,Leip,E.P. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.*2002;106:3068-3072.
- 6- American Heart Association. Heart disease and stroke statistics – 2006 update. Dallas, Texas: American Heart Association.2006.
- 7- Hunt,S.A.,Abraham,W.T.,Chin,M.H. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation.*2005; 112:154-235.
- 8- Swedberg,K.,Cleland,J.,Dargie,H. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur.HeartJ.*2005;26:1115-1140.
- 9- Centers For Disease Control And Prevention: National Vital Statistics Report, vol 47. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics,1999.

- 10- Ho, K.K., Anderson, K.M., Kannel, W.B. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993; 88: 107.
- 11- Nieminen, M.S., Bohm, M., Cowie, M.R. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 384-416.
- 12- Jessup, M., Brozena, S. Heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2007-2018.
- 13- The Study Group On Diagnosis Of The Working Group On Heart Failure Of The European Society Of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. *Eur. J. Heart. Fail.* 1999; 1: 139-144.
- 14- Braunwald, E., Zipes, D.P., Libby, P. Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine 2001; 534-561.
- 15- Fuster, V., Alexander, R. W., O'rourke, R.A. Hurst's The Heart. 2001; 655-685.
- 16- Bonow, R.O., Udelson, J.E. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure: mechanisms and management. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 502-510
- 17- Lindenfeld, J., Krause-Steinrauf, H., Salerno, J. Where all the woman with heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1417-1419.
- 18- Eichorn, E.J., Willard, J.E., Alvarez, L. Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure? *Circulation*. 1992; 85: 2132-2139.
- 19- Rihal, C.S., Nishimura, R.A., Hatle, L.K. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1993; 90: 2772-2779.
- 20- Hains, A.D.B., Al-Khawajaim., Hinge, D.A. Radionuclide left ventricular function ejection fraction. A comparison of three methods. *Br. Heart J.* 1986; 57(3): 242-247
- 21- The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1659-1667

- 22- Poole- Wilson,P.A,Swedberg,K.,Cleland,J.G. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet*.2003;362:7-13
- 23- Pitt,B.,Zannad,F.,Remme,W.J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N.Engl.J.Med*.1999;341:709-717.
- 24- The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N.Engl.J.Med*.1997;336:525-533.
- 25- Cleland,J.G.,Daubert,J.C.,Erdmann,E. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N.Engl.J.Med*.2005;352:1539-1549.
- 26- Reves,J.G.,Erdmann,W.,Mardis,M. Evidence for existence of intramyocardial steal. *Adv.Exp.Med.Biol*.1977;94:755-760.
- 27- Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*.2002;287:1531-1540.
- 28- Katz,A.M.Potential deleterious effects of inotropic agents in the therapy of chronic heart failure. *Circulation*. 1986;73: III184-III90
- 29- Packer M.The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: how we gone astray?*J.Am.Coll.Cardiol*.1993;22:119A-126A.
- 30- O'connor,C.M.,Gattis,W.A.,Uretsky,B.F. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am.Heart.J*.1999;138:78-86.
- 31- Thackray,S.,Easthaugh,J.,Freemantle,N. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure- a meta -regression analysis.2002;4:515-529.

- 32- Colucci, W.S., Wright, R.F., Jaski, B.E. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation*. 1986;73:III175.
- 33- Leiver, C.V., Binkley, P.F. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998;41:207-224.
- 34- Colucci, W.S., Wright, R.F., Braunwald, E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 2. *N. Engl. J. Med.* 1986;314:349-358.
- 35- Lowes, B.D., Tsvetkova, T., Eichhorn, E.J. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int. J. Cardiol.* 2001;81:141-149.
- 36- Maisel, A.S., Wright, C.M., Carter, S.M. Tachyphylaxis with amrinone therapy: Association with sequestration and down-regulation of lymphocyte beta-adrenergic receptors. *Ann. Intern. Med.* 1989;110:195-201.
- 37- Cuffe, M.S., Califf, R.M., Adams, K.F. Jr. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1541-1547.
- 38- Fekler, G.M., Benza, R.L., Chandler, A.B. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41:997.
- 39- Packer, M., Carver, J.R., Rodeheffer, R.J. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. PROMISE Study Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:1468-1475.
- 40- Hastillo, A., Taylor, D.O., Hess, M.L. Specific positive inotropic agents. In: *Cardiovascular Drug and Therapy*, 2nd edition. Messerli FH (Ed.), W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1996;1151-1161.
- 41- Caldiot, L.D., Hawley, K., Heppell, R. Intravenous enoximone or dobutamin for severe heart failure after acute myocardial infarction: a randomized double-blind trial. *Eur. Heart. J.* 1993;14:696-700.

- 42- Liang,C.S.,Sherman,L.G.,Doherty,J.M. Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusion of dobutamine. *Circulation*.1984;69:113-119.
- 43- Krell,M.J.,Kline,E.M.,Bates,E.R. Intermittent, ambulatory dobutamine infusion in severe heart failure. *Am.Heart.J*.1986;112:787-791.
- 44- Holubarsch,C. New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology*.1997;88 Suppl2: 12- 20.
- 45- Holubarsch,C.,Ludemann,J.,Wiessner,S. Shortening versus isometric contractions in isolated human failing and non-failing left ventricular myocardium: dependency of external work and force on muscle length, heart rate and inotropic stimulation. *Cardiovasc.Res*.1998;37:46-57.
- 46- Katz,S.D.,Kubo,S.H.,Jessup,M.A. multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiogenic and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. *Am.Heart.J*.1992;123:95-103.
- 47- Kass,D.A.,Solaro,R.J. Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. *Circulation*.2006;113:305.
- 48- Slawsky,M.T.,Colucci,W.S.,Gottlieb,S.S. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*.2000;102: 2222-2227.
- 49- Nieminen,M.S.,Akkila,J.,Hasenfuss,G. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J.Am.Coll.Cardiol*.2000;36:1903-1912.
- 50- Haikala,H.,Kaivola,J.,Nissinen,E.,Wall,P. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J.Mol.Cell.Cardiol*.1995;27: 1859-1866.
- 51- Sorsa,T.,Heikkinen,S.,Abbott,M.B. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J.Biol.Chem*.2001;276: 9337-9343.

- 52- Haikala,H.,Linden,I.B. Mechanisms of action of calcium- sensitizing drugs. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*1995;26 Suppl 1: S10-9
- 53- Kaheinen,P.,Pollesello,P.,Levijoki,J. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*2001;37:367-374.
- 54- Jamali,I.N.,Kersten,J.R.,Pagel,P.S. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth.Analg.*1997;85:23-9.
- 55- Haikala,H.,Kaheinen,P.,Levijoki,J. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc.Res.*1997;34:536-546.
- 56- Sandell,E.P.,Hayha,M.,Antila,S. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and in patients with congestive heart failure. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*1995;26(Suppl): S57-S62.
- 57- Takahashi,R.,Talukder,M.A.,Endoh,M. Inotropic effects of OR- 1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur.J.Pharmacol.*2000;400:103-112.
- 58- Erhardt,L.R. Is calcium sensitization the best strategy to improve myocardial contractility in acute heart failure? *Ital.Heart.J.*2003;4 (Suppl 2):27S-33S.
- 59- Haikala,H.,Nissinen,E.,Etemadzadeh,E. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J. Cardiovasc.Pharmacol.*1995;25:794-801.
- 60- Lilleberg,J.,Nieminen,M.,Akkila,J. Effects of a new calcium sensitiser, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass. *Eur.Heart.J.*1998;19:660-668.
- 61- Bowman.P.,Haikala,H.,Paul,R.J. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*1999;288:316-325.

- 62- Ukkonen,H.,Saraste,M.,Akkila,J. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin.Pharmacol.Ther.*2000;68:522-531.
- 63- Edes,I.,Kiss,E.,Kitada,Y. Effects of levosimendan, a cardiotoxic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca^{2+} sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ.Res.*1995;77: 107-113.
- 64- Pagel,P.S.,Harkins,C.P.,Hettrick,D.A. Levosimendan (OR-1259), a myoflament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anesthetized dogs. *Anesthesiology.*1994;81:974-987.
- 65- Todaka,K.,Wang,J.,Yi,G.H. Effects of levosimendan on myocardial contractility and oxygen consumption. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*1996;279:120-127.
- 66- Lancaster,M.,Cook,S. The effects of levosimendan on $[Ca^{2+}]_i$ in guinea-pig isolated ventricular myocytes. *Eur.J.Pharmacol.*1997;339:97-100.
- 67- Pagel,P.S.,Mcgough,M.F.,Hettrick,D.A. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*1997;29:563-573.
- 68- Du,Toit,E.F.,Muller,C.A.,Mccarthy,J.,Opie,L.H. Levosimendan : effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langerdorff-perfused guinea pig heart. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*1999;290:505-514.
- 69- Gross,R.,Strain,J.,Greenberg,M. Systemic and coronary effects of intravenous milrinone and dobutamine in congestive heart failure. *J.Am.Coll.Cardiol.*1986;7:1107-1113.
- 70- Pacold,I.,Kleinman,B.,Gunnar,R. Effects of low-dose dobutamine on coronary hemodynamics, myocardial metabolism and anginal threshold in patients with coronary artery disease. *Circulation.*1983;68:1044-1050.
- 71- Kersten,J.R.,Montgomery,M.W.,Pagel,P.S. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth.Analg.*2000;90:5-11.

- 72- Sontagg,S.,Sundberg,S.,Lehtonen,L.A.,Kleber,F.X. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J.Am.Coll.Cardiol.*2004;43:2177-2182.
- 73- Du,Toit,E.,Hofmann,D.,Mccarthy,J.,Pineda,C. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart.*2001;86:81-7.
- 74- Tassani,P.,Schad,H.,Heimisch,W. Effect of calcium sensitizer levosimendan on the performance of ischaemic myocardium in anaesthetised pigs. *Cardiovasc.Drugs.Ther.*2002;16:435-441.
- 75- Toller,W.G.,Stranz,C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology.*2006;104:556-569.
- 76- Follath,F.,Cleland,J.G.,Just,H. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet.*2002;360:196-202.
- 77- Moiseyev,V.S.,Poder,P.,Andrejevs,N. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur.Heart.J.*2002;23:1422-1432.
- 78- Garratt,C.,Packer,M.,Colucci,W. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *Critical.Care.*2004;8 (Suppl 1): P89.
- 79- Packer,M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In: American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005, Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II. *Circulation.*2005;112: 3363.

- 80- Mebazaa,A.,Nieminen,M.S.,Packer,M.,Cohen-Solal,A. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. JAMA 2007;297(17):1883-1891.
- 81- Singh,B.N.,Lilleberg,J.,Sandell,E.P. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. Am.J.Cardiol.1999;83:16(I)-20(I).
- 82- De,Luca,L.,Colucci,W.S.,Nieminen,M.S. Evidence-based use of levosimendan in different clinical setting. Eur.Heart.J.2006;27:1908-1920.
- 83- Swedish Medical Products Agency [homepage on the Internet]. Simdax (levosimendan): summary of the product characteristics. Available from: http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC_PIL/Pdf/enhum-spc/Simdax%20conc%20f%20sol%20f%20inf%20ENG.pdf.
- 84- Colucci,W.,Parker,D. Effects of beta-adrenergic agents on systolic and diastolic myocardial function in patients with and without heart failure. J.Cardiovasc.Pharmacol.1989;14:S28-37
- 85- Parker,J.D.,Landzberg,J.S.,Bittl,J.A. Effects of beta-adrenergic stimulation with dobutamine on isovolumic relaxation in the normal and failing human left ventricle. Circulation.1991; 84:1040-1048.
- 86- Zeppellini,R.,Bolognesi,R.,Javernaro,A. Effect of dobutamine on ventriküler relaxation and filling phase in patients with ischemic heart disease and preserved systolic function. Cardiovasc.Drugs.Ther.1993;7(3):325-331.
- 87- Marcassa,C.,Galli,M.,Campini,R. Differential systolic and diastolic effects of beta-adrenergic stimulation in patients with severe left ventricular dysfunction: a radionuclide ventriculographic study. J.Nucl.Cardiol.2003;10(1):46-50.
- 88- Wojtarowicz,A.,Kaliszczak,R.,Plonska,E. Effect of low dobutamine on left ventricular diastolic flow parameters in subjects with a low ejection fraction. Przegl.Lek.2002;59(8):577-579.
- 89- Fowler,M.B. Cardiac adrenoceptors in the failing heart: effect of intervention. Eur.Heart.J.1990;11:13A-18A.

- 90- Tachibana,H.,Cheng,H.J.,Tomohiko,U. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am.J.Physiol.Heart.Circ.Physiol.*2005;288:H914-922.
- 91- Dernellis,J.,Panaretou,M. Effects of levosimendan on restrictive left ventriküler filling in severe heart failure: A combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest.*2005;128:2633-2639.
- 92- Hasenfuss,G.,Pieske,B.,Castell,M. Influence of the the novel inotropic agent, levosimendan, on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation.*1998;98:2141-2147.
- 93- Cleland,J.G.F.,Ghosh,J.,Freemantle,N. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-LIPIDS and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur.J.Heart.Fail.*2004;6:501-508.
- 94- Cleland,J.G.,Freemantle,N.,Coletta,A.P.,Clark,A.L. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur.J Heart.Fail.*2006;8:105-110.
- 95- Nanas,J.N.,Papazoglou,P.P.,Terrovitis,J.V. Haemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am.J.Cardiol.*2004;94:1329-1332.
- 96- Nanas,J.N.,Papazoglou,P.P.,Tsagalou,E.P. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am.J.Cardiol.*2005;95:768-771.
- 97- Delle,Karth,G.,Buberl,A.,Geppert,A. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta.Anaesthesiol.Scand.*2003;47:1251-1256.

