

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**POZİTİF İNOTROP DESTEĞİ GEREKEN DEKOMPANSE KALP
YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA İVABRADİN KULLANIMININ
POZİTİF İNOTROP AJANLARIN NEDEN OLDUĞU POZİTİF
KRONOTROPİK CEVAP ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Kadir UĞur MERT

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**POZİTİF İNOTROP DESTEĞİ GEREKEN DEKOMPANSE KALP
YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA İVABRADİN KULLANIMININ
POZİTİF İNOTROP AJANLARIN NEDEN OLDUĞU POZİTİF
KRONOTROPİK CEVAP ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Kadir UĞur MERT

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr.Yüksel ÇAVUŞOĞLU**

**ESKİŞEHİR
2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Kadir Uğur MERT'e ait "Pozitif inotrop desteği gereken dekompanse kalp yetersizliği hastalarında ivabradin kullanımının pozitif inotrop ajanların neden olduğu pozitif kronotropik cevap üzerine etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Alparslan BİRDANE
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, asistanlığım süresince eğitimimde gösterdikleri özen, paylaştıkları deneyimler nedeni ile Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK, Doç. Dr. Alparslan BİRDANE, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Uğur YAZICI, Yrd. Doç. Dr. Taner ULUS'a ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Fezan MUTLU'ya teşekkür ederim.

ÖZET

Mert, K.U. Pozitif inotrop desteği gereken dekompanse kalp yetersizliği hastalarında ivabradin kullanımının pozitif inotrop ajanların neden olduğu pozitif kronotropik cevap üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Bu çalışmanın amacı; ivabradinin, dobutamin uygulanan akut dekompanse kalp yetersizliği olgularında dobutamine bağlı gelişen kalp hızı artışı üzerine etkisini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Çalışmaya dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile kliniğimizde hospitalize edilen fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV, EKG’de sinüs ritmi gözlenen ve ekokardiyografide LVEF< %35 tespit edilen toplam 58 hasta (40 erkek, 18 kadın, yaş ortalaması 65.57±10.5) alındı. Hastaların tümünün 6 saatlik holter kaydı ile bazal kalp hızı değerlendirildi. Sonrasında 5 µg/kg/dk dozunda dobutamin infüzyonu başlandı ve her 6 saatte 5 µg/kg/dk doz artışı ile 15 µg/kg/dk dozuna çıkıldı. Dobutamin infüzyonu süresince holter kaydına 18 saat daha devam edilerek; holter ile toplam 24 saat boyunca kalp hızı değerlendirildi. Hastalar randomize edilerek 29 hastaya dobutamin infüzyon protokolü başlanması anında ivabradin 7.5 mg b.i.d. ilk dozu verilerek, diğer gruba ise ivabradin verilmeksizin holter kaydı alındı. Dobutamin infüzyonu öncesi kalp hızları değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. 5µg/kg/dk, 10µg/kg/dk, 15 µg/kg/dk dobutamin infüzyon dozlarındaki kalp hızları, dobutamin öncesi kalp hızları ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda ortalama kalp hızlarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu görülürken (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.00$, $p=0.00$); ivabradin alan grupta anlamlı fark görülmemiştir. Görece yüksek dobutamin dozlarında ivabradinin kalp hızı artışını engelleyici etkisi daha fazla görülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, akut kalp yetersizliği hastalarında dobutamin bağlı oluşabilecek miyokardiyal oksijen tüketimi artışı ile subendokardiyal iskemiye tetikleme potansiyeli olan kalp hızı artışının *ivabradin* ile engellendiğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: ivabradin, akut kalp yetersizliği, dobutamin.

ABSTRACT

Mert, K.U. The effect of ivabradine on the positive chronotropy of the positive inotropic agents in acute decompensated heart failure patients in need of inotropic support. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Medical Speciality Thesis, Eskisehir, 2011. The aim of this study was to evaluate the effect of ivabradine on the increase in heart rate during dobutamine infusion in patients hospitalized with acute heart failure. 58 decompensated heart failure patients with LVEF \leq 35% determined by echocardiography, sinus rhythm in ECG and NYHA III-IV who were hospitalized in our cardiology department were included in the study (40 male, 18 female, mean age 65,57 \pm 10,5). Basal heart rates of all patients recorded by holter monitorization for 6 hours. After than dobutamine infusion was started at 5 μ g/kg/min and titrated up to 15 μ g/kg/min with 5 μ g/kg/min increases at each 6 hours period. Holter monitorization was continued for 18 hours during dobutamine infusion; holter records were completed after 24 hours. After the randomization, ivabradine 7.5 mg b.i.d was started at the same time with dobutamin infusion for 29 patients; otherwise the holter monitorization was completed without ivabradine for the rest of 29 patients. There was no significant difference in mean of basal heart rates between treatment groups that has been recorded before dobutamin infusion. Heart rates during dobutamine infusion at 5 μ g/kg/min, 10 μ g/kg/min, 15 μ g/kg/min dosages was compared with the basal heart rates recorded before dobutamine infusion; and it was found that the mean heart rates at each dobutamine infusion dosages of the control group was higher and statistically significant (respectively, $p=0.001$, $p=0.00$, $p=0,00$); and there is no significant difference in ivabradin group for each dosages. It is revealed that ivabradine prevents increase in heart rate much more at the relatively higher dobutamine dosages. The results of this study supports that ivabradine prevents increases in heart rate, occurs due to dobutamine infusion in acute heart failure patients, which can induces myocardial oxygen consumption and potentially causes subendocardial ischemia.

Key Words: ivabradine, acute heart failure, dobutamine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Kalp Yetersizliği Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Akut Kalp Yetersizliği Etyoloji	4
2.3. Akut Kalp Yetersizliğinde Tanı ve Tedavi	5
2.3.1. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması	6
2.3.2. İlk Değerlendirme	7
2.3.3. Konjesyon	10
2.3.4. Perfüzyon	13
2.3.5. AKY'de Pozitif İnotropik Tedavi	14
2.3.6. AKY'de β Bloker Yeri	18
2.3.7. AKY'de Diğer Tedaviler	19
2.4. Kalp Yetersizliği Tedavisinde İvabradin	23
2.4.1. Kalp Hızı ve Kardiyovasküler Mortalite	23
2.4.2. İf kanalları ve İvabradin	24
2.4.3. Farmakokinetik	25
2.4.4. Klinik Etkiler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	46
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
ACE	Anjiotensin-I Dönüştürücü Enzim
ADH	Antidiüretik Hormon
AF	Atriyal Fibrilasyon
AKS	Akut Koroner Sendrom
AKY	Akut Kalp Yetersizliği
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
ANP	Atriyal Natriüretik Peptit
AP	Aksiyon Potansiyeli
ARB	Anjiyotensin-II Reseptör Blokeri
ATP	Adenozin Trifosfat
AV	Atriyovenriküler
β	Beta
BNP	Beyin Natriüretik Peptit
BUN	Kan Üre Azotu
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CI	Kardiyak İndeks
cTnI	Kardiyak Troponin- I
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DNA	Deoksi Ribonükleik Asid
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
EKG	Elektrokardiyografi
GDP	Guanozin Difosfat
Gp	G Proteini
GTP	Guanozin Trifosfat
IV	İntravenöz
<i>I_f</i>	<i>Funny Current</i>
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KMP	Kardiyomiyopati
KY	Kalp Yetersizliği

LV	Sol Ventrikül
NE	Norepinefrin
NSVT	Non Sustained Ventriküler Taşikardi
NT-ProBNP	N Terminal ProBNP
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PCWP	Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PDE	Fosfodiesteraz
PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PKA	Protein Kinaz A
PEP	Pre-ejeksiyon peryodu
PKC	Protein Kinaz C
PND	Paroksizmal Nokturnal Dispne
Pro-BNP	Pro Beyin Natriüretik Peptit
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SKB	Sistolik Kan Basıncı
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
VPC	Ventriküler Erken Vuru
VRun	Ventriküler Run
SVPC	Supraventriküler Erken Vuru
VT	Ventrikül Taşikardisi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. KY hastalarında Forrester sınıflaması	9
2.2. Pozitif inotropik tedavilerin etki mekanizması	17
2.3. Tedavi yaklaşımı	22
3.1. Çalışma dizaynı	34
4.1. Cinsiyet açısından gruplar değerlendirildiğinde oluşan grafik	38
4.2. Demografik ve hemodinamik bulgular ve etyoloji değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi	38
4.3. Hastaların kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi	39
4.4. Ortalama kalp hızına göre tedavi aşamalarındaki değişim (atım/dk)	43
4.5. Kalp hızı değişiminin (atım/dk) grafiksel karşılaştırması	44
4.6. Kalp hızı artış oranının (%) grafiksel karşılaştırması	45

TABLolar

	Sayfa
2.1. Akut kalp yetersizliği nedenleri ve/veya tetikleyicileri	5
2.2. Akut kalp yetersizliği nedenleri ve/veya tetikleyicileri	8
2.3. Akut kalp yetersizliğinde inotropik ajan dozları	19
4.1. Demografik bulgular ve hemodinamik bulguları gösteren tablo37 ve istatistiksel analiz sonuçları	
4.2. Labaratuar bulgularının, MODEF ve 6 dk.yürüme testinin tedavi öncesi ve sonrası sonuçları ve istatistiksel bulguları	40
4.3. Dobutamin infüzyonu süresince aritmi atak sayıları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi	41
4.4. Her tedavi aşaması için ortalama kalp hızlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	42
4.5. Kalp hızı değişimi (atım/dk) ve istatistiksel sonucu	43
4.6. Kalp hız artış oranı (%) ve istatistiksel sonucu	44

1.GİRİŞ

Kalp yetersizliği, vücut ihtiyacı için gerekli kanın kalp tarafından yetersiz pompalanmasına bağlı olarak görülen bir klinik sendrom olup, kardiyak miyositlerdeki bir defekt ile ilişkili olarak kalp fonksiyonlarının ilerleyici şekilde bozulmasına bağlıdır.

Kalp yetersizliği, dinlenme ya da egzersiz sırasında azalmış kardiyak debiye ve pulmoner konjesyona bağlı olarak nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk gibi semptomlara; taşikardi, taşipne, pulmoner raller, plevral effüzyon, juguler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali gibi bulgular ve kardiyomegali, S3-S4 gallop, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptit konsantrasyonunda artış ile beraber kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıtları içeren bir sendromdur.

Akut kalp yetersizliği hızlı başlayan ya da bulgu ve semptomları hızlı değişiklik gösteren ve acil tedavisi gereken kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Akut kalp yetersizliği yeni başlayan kalp yetersizliği olabileceği gibi mevcut kronik kalp yetersizliğinin ağırlaşması da olabilir. En sık nedeni diyet uyumsuzluğu (özellikle aşırı tuz tüketimi), tıbbi tedaviye uyumsuzluk ve aritmidir (özellikle atriyal fibrilasyon).

Kronik kalp yetersizliği bulunan olguların %15-20 si, akut dekompanasyon nedeniyle hospitalize edilmektedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kronik kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin tedavisinde sıklıkla diüretikler, intravenöz (IV) vazodilatatörler ve pozitif inotropik ilaçlar kullanılmaktadır. İnotropik ajanlar, sistolik kan basıncının (SKB) düşük olduğu ya da ölçülen kardiyak indeksin düşük olduğu hastalarda, hipoperfüzyon ve konjesyon bulguları olması durumunda uygulanır. Pozitif inotropikler içinde en sık kullanılanlar dopamin ve/veya dobutamindir.

Miyokardiyal oksijen isteğini karşılamak için koroner perfüzyon yetersiz kaldığında miyokardiyal iskemi gelişir ve miyokardiyal oksijen ihtiyacının en önemli belirleyicisi kalp hızıdır. Kalp hızının azaltılması, diyastol süresinin kalp siklus uzunluğuna olan oranını arttırır. Bu da koroner perfüzyonun gerçekteştiği diyastol süresini ve dolayısı ile sol ventrikül perfüzyonunun artmasını sağlar. Kalp yetersizliği hastalarında kalp hızının mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu

gösterilmiş. Kalp yetersizliği hastalarında β -bloker tedavisinin ve kalp hızının azaltılmasının mortaliteyi azalttığı çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Yeni bir ajan olan ivabradin, etkisini *If* kanal inhibisyonu ile göstererek miyokard ve kan damarlarına etkisi olmayıp izole olarak kalp hızını azaltmaktadır. İvabradin tedavisi ile kardiyovasküler ölümün veya kalp yetersizliği kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışın azaltıldığı gösterilmiştir.

Pozitif inotropik ajanların, miyokardiyal kontraktilite ve kardiyak debiyi arttırırken, kalp hızı, miyokardiyal oksijen tüketimi ve enerji ihtiyacını arttırdıkları ve miyokard üzerine doğrudan toksik etkilerinin olabileceği bilinmektedir. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2008 ESC Kılavuzunda β -bloker tedavisinin akut kalp yetersizliği hastalarına başlanması önerilmez ve akut dekompanasyon gelişen kalp yetersizliği hastalarında β -bloker dozunun geçici olarak azaltılması ya da kesilmesi önerilir. Bununla birlikte akut kalp yetersizliği hastalarında taşikardi gelişimi dobutamin kullanımını sınırlayabilmektedir. Eşlik eden düşük “output” ve hipoperfüzyon nedeni ile bu olgularda dobutamin kesilmesi ve doz azaltılması mümkün olamamaktadır.

Akut kalp yetersizliği hastalarında, pozitif inotrop ajanlar ile birlikte ivabradin kullanımının değerlendirildiği randomize çalışmaların bulunmaması akıllara şu soruyu getiriyor; “Dobutamine bağlı oluşan ve miyokardiyal oksijen tüketimi artışı ile subendokardiyal iskemiye tetikleme potansiyeli olan kalp hızı artışının önlenmesi için ivabradin kullanılabilir mi?”

Bu çalışmanın amacı, sinüs nodu *If* kanal inhibisyonu ile kalp hızını azaltan ivabradinin, dobutamin uygulanan akut dekompanse kalp yetersizliği olgularında dobutamine bağlı gelişen kalp hızı artışı üzerine etkisini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akut Kalp Yetersizliği Tanımı ve Epidemiyolojisi

Kalp yetersizliği (KY), kalbin yapısal ya da fonksiyonel bozukluk sonucu ventrikül doluşu ya da kanı ejeksiyon yeteneğinin bozukluğundan dolayı ortaya çıkan, dokuların metabolizma için gereksiniminin karşılanamadığı klinik sendromdur. Ventrikülün kanla dolma ve kanı pompalama yeteneğini bozan herhangi bir yapısal veya fonksiyonel bozukluk kalp yetersizliğine neden olur (1). Kalp yetersizliğinin rastlanma sıklığı 65 yaş altı popülasyonda % 0,4- 2 iken, 65 yaş üstü popülasyonda % 10'u geçmektedir (2). Kalp yetersizliği değişik kardiyak hastalıkların seyrinde, son evrede ortaya çıkar ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (3).

Altta yatan neden ne olursa olsun, kalp yetersizliği olan hastaların prognozu oldukça kötüdür. Ciddi kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık %40'ı hastalığın akut alevlenmesini takiben bir yıl içinde ölmektedir (4).Ayrıca, tekrarlayan hastaneye yatışlar nedeniyle de ekonomik açıdan oldukça önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Kalp yetersizliği 65 yaşın üzerindeki hastalarda en sık hastaneye yatış nedenidir ve bu hastaların hastanede yatış süreleri de uzun olmaktadır (5, 6).

Kalp yetersizliği tanısı son 30 yılda 3 katına çıkmıştır. Yaşlı popülasyondaki artış, miyokard enfarktüsü sonrası artmış sağ kalım ve ani kardiyak ölümden korunmanın artması ile bu artış devam edecek gibi gözükmektedir. Gelecek yıllarda da önemli bir toplumsal sağlık sorunu olmaya devam edecektir (7, 8).

Kalp yetersizliğinde asıl hedef hastane dışı ölümlerin ve tekrar hastaneye yatışın azaltılmasıdır. 6 aylık hastane dışı ölümler % 20 ve tekrar hastaneye yatış % 30 gibi yüksek bir orandadır (9-10). Bu yüksek oranlar KY ciddiyetini göstermektedir.

Akut kalp yetersizliği (AKY) kardiyologlar dışında iç hastalıkları, acil servis ve yoğun bakım uzmanlarının da sıkça tanı ve/veya tedavi etmek durumunda kaldıkları klinik bir tablodur. Hastaların çok farklılık göstermesi, patofizyolojinin tam açıklanamaması ve kanıta dayalı kılavuzların yetersizliği nedeniyle AKY hastaları tedavide zorluklar ile karşımıza çıkmaktadır. AKY hastalarının çoğunluğunda diüretik ve vazodilatör ajanlarla yapılan ilk tedaviye iyi yanıt alınmaktadır (11,12).

Akut kalp yetersizliği (AKY) hızlı başlayan ya da bulgu ve semptomları hızlı değişiklik gösteren ve acil tedavisi gereken KY olarak tanımlanmaktadır. AKY yeni başlayan KY olabileceği gibi mevcut kronik KY'nin ağırlaşması da olabilir. Hastalar akut pulmoner ödem gibi acil bir durumla başvurabilir (13). AKY hastalarının çoğunluğu kronik kalp yetersizliğinin kötüleşmesi olarak karşımıza çıkar. Kalan %15-%20 ilk kez KY tanısı almaktadır. Ortalama yaş 75 olup yarısından çoğunu kadınlar oluşturmaktadır. Nefes darlığı, boyun venöz dolgunluk ve ödem en sık gözlenen bulgulardır (14,15, 16).

AKY hastalarının yaklaşık %50'sinde korunmuş ejeksiyon fraksiyonu vardır. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu daha yaşlı ve kadınlarda daha fazla gözlenirken çoğunluğu atriyal fibrilasyon ve ciddi hipertansiyon ile karşımıza çıkmaktadır (9, 12, 17).

2.2.Akut Kalp Yetersizliği Etyoloji

Kalpteki işlev bozukluğu iskemiyle, kalp ritmindeki anormalliklerle, kalp kapak işlev bozukluklarıyla, perikard hastalıklarıyla, dolum basıncında ya da sistemik dirençte artışla ilişkili olabilir. AKY genellikle pulmoner konjesyon ile ayırt edilir; ancak bazı hastalarda tabloya kalp debisinde azalma ve dokularda hipoperfüzyon hakim olabilir. AKY kardiyovasküler kökenli olabileceği gibi kardiyovasküler olmayan hastalıklarla da tetiklenebilir:

- Sistemik ve pulmoner hipertansiyona bağlı art yük artışı,
- Aşırı hacim yüklenmesi veya sıvı retansiyonuna bağlı ön yük artışı,
- Enfeksiyon, anemi, tirotoksikoz gibi yüksek debiye bağlı dolaşım yetersizliği,
- İlaç kullanımı: NSAİİ, COX inhibitörleri ve tiazolidindionlar;
- Tedaviye uyumsuzluk (13)

Yeni tanı alan KY hastalarının çoğunluğunda akut koroner sendrom olabileceği unutulmamalıdır (18). Kardiyojenik şok kanıtları olan hastalarda hastanede ölüm oranları çok yüksektir (%40-60). Buna karşılık akut hipertansif KY bulunan hastalarda hastanede mortalite düşüktür ve çoğunlukla asemptomatik koşullarda taburcu edilirler. Akut kalp yetersizliği nedenleri ve tetikleyici etmenlerin tespit edilmesi tedavi planının yapılması açısından önemlidir. Kapak replasmanı ya da revaskülarizasyon ile altta yatan patoloji düzeltilenirse daha sonra gelişecek akut

dekompansasyon atakları önlenabilir ve uzun dönemli prognoz iyileştirilebilir. En sık gözlenen KY nedenleri ve/veya tetikleyicileri Tablo-1 de gösterilmiştir. Ancak bu farklı etyolojilerin birbirleri ile etkileşimi olduğu ve klinik tablonun tek bir nedene bağlı olmayabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (bkz tablo-1).

Tablo 2.1 Akut kalp yetersizliği nedenleri ve/veya tetikleyicileri.

Kardiyak kökenli	Kardiyak kökenli olmayan
<ul style="list-style-type: none"> • Akut koroner sendrom^{(1) (2)} <ul style="list-style-type: none"> ✓ STEMI/NSTEMI/USAP ✓ Akut MI komplikasyonları ✓ Sağ ventrikül enfarktüsü • Kalp kapak darlığı/yetmezliği • Endokardit • Akut miyokardit • Kardiyak tamponad • Akut aritmi (örn: hızlı atriyal fibrilasyon, VT, VF, SVT)⁽¹⁾ • Postpartum kardiyomyopati • Kontrol edilemeyen hipertansiyon⁽¹⁾ • Perikardit • Aort diseksiyonu • Pulmoner hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Tedaviye uyumsuzluk(diyet ya da ilaç)⁽¹⁾ • Astım, KOAH alevlenmesi⁽¹⁾ • Septisemi, enfeksiyonlar (özellikle pnömoni) • Tirotoksikoz • Anemi • Şantlar • Pulmoner emboli • Aşırı hacim yüklenmesi • Böbrek işlev bozukluğu • Serebrovasküler olay • Cerrahi girişim • Madde kötüye kullanımı • Alkol alımı • İlaçlar (NSAİİ, COX inh., tiazolidindionlar) • Cerrahi girişim
(1) En sık hastaneye yatışa neden olan nedenler. (37)	
(2) Kalp yetersizliği ile başvuran yeni tanı konan hastalarda en sık neden (18)	

2.3. Akut Kalp Yetersizliğinde Tanı ve Tedavi

Yeni gelişen AKY veya kronik kalp yetersizliğinin dekompansasyon atağı olarak gelişen AKY tanısal algoritmi birbirinin aynıdır. AKY tanı ve tedavisinde tavsiyeler genellikle uzman görüşü şeklindedir. Randomize araştırmalarla kanıtlanmış bir öneri bulunmamaktadır.

Kalp yetersizliğinde azalmış kardiyak debiye ve pulmoner konjesyona bağlı olarak dispne, takipne, halsizlik, yorgunluk, pulmoner raller, kardiyomegali, S3- S4 gallop, juguler venöz dolgunluk, periferik ödem meydana gelmektedir.

2.3.1.Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

Kalp yetersizliği şiddetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırma kullanılır. Bunlardan biri semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı New York Heart Association'nın (NYHA: New York Kalp Birliği) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır (19, 20).

NYHA sınıflandırmasının klinikte yararlı olduğu görölmüş ve randomize çalışmaların çoğunda rutin olarak kullanılmıştır. Diğeri kalp yetersizliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) sınıflamasıdır (21).

NYHA İşlevsel Sınıflandırması:

Semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alan ağırlık derecesi

Sınıf I: Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.

Sınıf II: Hafif hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.

Sınıf III:Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.

Sınıf IV:Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar vardır. Herhangi bir düzeyde fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık daha da artar.

ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri:

Kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetersizliği evreleri

Evre A: Kalp yetersizliği gelişme riski yüksek, risk faktörlerinin varlığı (HT, DM vs.) söz konusudur. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yoktur.

Evre B: Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı vardır, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yoktur.

Evre C: Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı vardır.

Evre D: Maksimum tıbbi tedaviye rağmen ilerlemiş gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları var.

2.3.2. İlk Değerlendirme

Kalp yetersizliği tanısı sadece semptomlara dayalı olmamalıdır, klinik ve objektif bulgularla da tanı desteklenmelidir (bkz Tablo-2). Kalp yetersizliği tanısı düşünülen hastalarda öncelikle vital (kan basıncı, nabız, ateş, solunum sayısı ve tipi) bulgular değerlendirilmelidir. Bu bulguların değerlendirilmesi ilk tedavi yaklaşımımızı belirlememizi sağladığı gibi prognostik önemi de vardır. Deri sıcaklığı ile periferik perfüzyon değerlendirilmeli, solunum değerlendirilerek hastanın öncelikle O₂ ihtiyacı tespit edilmelidir. O₂ saturasyonu, oksimetre ile invaziv olmayan bir yöntemle değerlendirilebileceği gibi, arteriyel kan gazı ile değerlendirildiğinde aynı zamanda perfüzyon bozukluğu ve buna bağlı asidoz tespit edilerek müdahale edilebilir. Hayatı tehdit edecek aritmiler ve AKS hızlı monitorizasyon ve EKG ile tespit edilmeli ve ivedilikle müdahalesi planlanmalıdır.

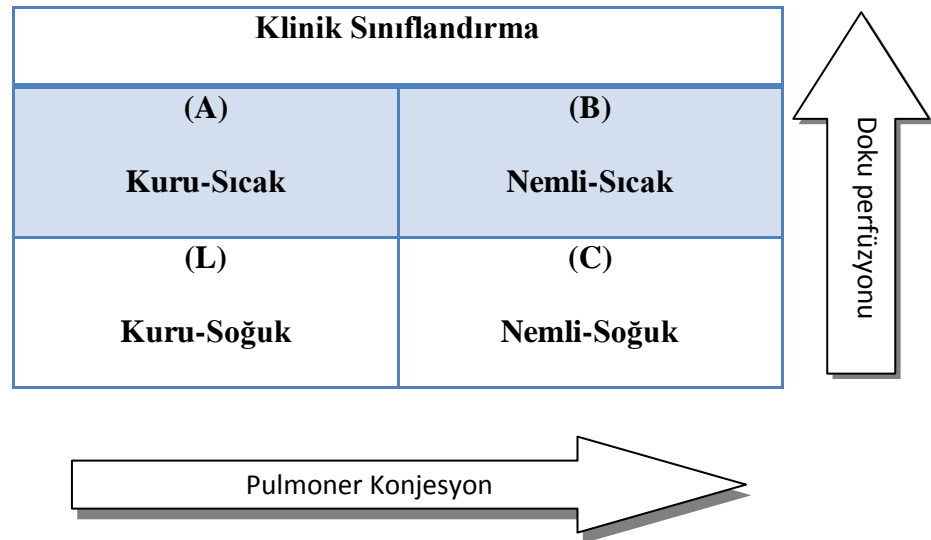
İlk değerlendirilmesi yapılan hastalara en kısa sürede O₂ verilerek arteriyel oksijen saturasyonu \geq %95 düzeyinde tutulmalıdır (KOAH hastalarında $>$ %90)(13). KOAH hastalarında yüksek konsantrasyonda O₂ verilmesinin hiperkapniye neden olabileceği unutulmamalı ve hiperkapniden kaçınılmalıdır. PEEP ile uygulanan invaziv olmayan ventilasyon sol ventriküler art yükü azaltarak sol ventrikül işlevini olumlu etkilemektedir. Akut kardiyojenik pulmoner ödem bulunan hastalarda erken evrede invaziv olmayan ventilasyon uygulanması hem entübasyon gereksinimini hem de kısa dönemli mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (22, 23). Entübasyon ve mekanik ventilasyon yalnızca oksijen maskesi veya invaziv olmayan ventilasyon ile uygulanan oksijen tedavisinin yeterli olmadığı hastalarda ve solunum yetersizliği ya da hiperkapniyle ayırt edilen tükenme bulguları olan hastalarda kullanılmalıdır. Sağ kalp yetersizliği ve kardiyojenik şoktaki hastalarda invaziv olmayan ventilasyon dikkatli kullanılmalıdır.

Tablo 2.2 Akut kalp yetersizliği nedenleri ve/veya tetikleyicileri.

Öykü	<ul style="list-style-type: none"> • Sistematik olarak değerlendirme ve nedene yönelik öykü alınmalıdır. • Periferik perfüzyon, deri sıcaklığı • Ortopne
Fizik muayene	<ul style="list-style-type: none"> • Sistolik basınç, nabız, ateş, solunum sayısı ve tipi (örn; Cheyne-Stokes) • Pulmoner konjesyon değerlendirilmeli, raller ve bronş obstrüksiyonu değerlendirilmeli • Üfürümler, S3, S4 (Akut evrede mitral yetersizliği yaygındır.) • Juguler venöz dolgunluk, periferik ödem (konjesyon bulguları)
EKG	<ul style="list-style-type: none"> • ST elevasyonu • ST elevasyonu dışı iskemik ST ve T dalga değişiklikleri • Geçirilmiş MI göstergeleri • Hipertrofi, dal bloğu, • Disritmi • Perimyokardit
Akciğer grafisi	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmoner konjesyon düzeyi • Kardiyomegali • Effüzyonlar • İnfiltrasyon
Arteriyel kan gazı	<ul style="list-style-type: none"> • pO₂, pCO₂, pH • CO₂ retansiyonuna bağlı asidoz, asit-baz statüsü (perfüzyon bozukluğu nedeniyle)
Laboratuvar testleri	<ul style="list-style-type: none"> * Tam kan sayımı, Na, K, BUN, Cre, glukoz, albümin, hepatik enzimler, troponin ve INR * Hiponatremi ve üre kreatinin yüksekliği gözlenmesi olumsuz prognostik faktörlerdir. * AKS bulunmayan AKY hastalarında kardiyak troponin düzeylerinde hafif bir artış görülebilir. Troponin düzeyinde AKY ile uyumlu bir artış olumsuz prognozla ilişkilidir.
Özgül belirteçler	<ul style="list-style-type: none"> * BNP, NT-proBNP * KY değerlendirmek açısından negatif tahmin değeri yüksektir. ('flaş' pulmoner ödem ve akut MI sırasında gözlenen KY natriüretik peptid düzeyleri normal olabilir.)
Ekokardiyografi	<ul style="list-style-type: none"> * Sol/sağ ventrikül sistolik işlev, diyastolik işlev, kapak yapıları ve işlevleri, perikardiyal patolojiler, mekanik MI komplikasyonları, senkronizasyon bozuklukları, pulmoner arter basıncı noninvaziv değerlendirilebilir.

Huzursuzluk, dispne, anksiyete ya da göğüs ağrısı olan hastalarda morfin (2.5-5 mg IV, gerekirse tekrarlanır) erken dönemde faydalı olabilir (24). Hipotansiyon, bradikardi, ileri AV blok ya da CO₂ retansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

İlk müdahalesi yapılan hasta tekrar değerlendirilmelidir. Koroner yoğun bakım ünitelerinde çeşitli AKY sınıflandırmaları kullanılmaktadır. Bu sınıflamalar genellikle hastaların perfüzyon ve/veya konjesyon durumunun değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur. Akut MI sonrasındaki klinik bulgular temel alınarak oluşturulan Killip ve Forrester sınıflaması bunlardan bazılarıdır (25, 26). Hastanın tedavi yaklaşımı konusunda bize fikir vermesi açısından bu sınıflamalardan faydalanılabilir (bkz şekil-1).



Şekil 2.1 KY hastalarında Forrester sınıflaması (26).

Son veriler cTnT ve cTnI'nın akut dekompanse kalp yetersizliğinde yüksek riskli alt grupları belirlemede hassas iskemik göstergeler olduğuna işaret etmektedir. Yapılan çalışmalar ciddi LV disfonksiyonu ile başvuran hastalarda kardiyak troponin seviyelerinin, hastalığın seyri ile ilgili önemli tahminlerde bulunacağına işaret etmektedir. Buna göre semptomlara ait fonksiyonel sınıf ve LV disfonksiyonu arttıkça troponin değerleri artmaktadır (27)

Kalp yetersizliğinde RAAS ile sempatik sistemin aktivasyonunu içeren kompensasyon mekanizmaları miyokardiyal hasarı arttırabilmektedir. Değişik

enflamatuvar ve biyokimyasal parametreler bu yönüyle değerlendirilmiştir. 145 kalp yetersizlikli hastayı kapsayan bir seride anormal cTnT yükselmelerinin bulunduğu grupta; Norepinefrin, ProBNP, C Reaktif Protein, Ürik Asit, Kreatinin, Kolesterol, Hemoglobin- A1C, Tip 1 Kollajen ve Prokollajen Tip 3 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fakat çalışma başlangıcında bu hastalar, daha ileri NYHA fonksiyonel sınıf düzeyine, anemi ve daha fazla komorbiditelere sahip bulunmuştur (29).

PRESERVED-HF çalışmasında (*The Pilot Randomized Study of Nesiritide Versus Dobutamine in Heart Failure*), iskemik kardiyomyopatisi olan ve akut kalp yetersizliği ile yatırılan hastalara vazoaktif ya da inotropik destek uygulanmış, 32 saatten sonra hem cTnT hem de cTnI'da yükselme izlenmiş hastalarda kötü prognoz saptanmıştır (30). Burada infüzyon sonrası miyokardiyal hasar, sadece enfarktüs bölgelerinden değil daha çok canlı, fakat güç perfüze olan bölgelerden kaynaklanmaktadır.

Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) çalışmasında da, 4053 hastadaki saptanabilir cTnT sınır değerlerinin üzerindeki gruplarda ($\geq 0,01$ ng/mL) artmış plazma Renin aktivitesi, yüksek Norepinefrin, BNP, Aldosteron ve CRP düzeyleri belirtmişlerdir (31).

2.3.3. Konjesyon

AKY'ne neden olan etyoloji ve presipitan faktörler farklı da olsa dispne gibi AKY temel semptomları artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncıyla ilişkilidir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artış, sistemik ve pulmoner konjesyona neden olur. Hastaların bazılarında düşük kardiyak *output* ve hipoperfüzyon gözlenebilir. Pulmoner venöz hipertansiyon gelişerek pulmoner intertisyel ve alveoler ödeme yol açar. Sistemik konjesyon juguler venöz distansiyon ve/veya periferik ödem ve vücut ağırlığında artış ile kendini gösterir (11, 14). Kan basıncındaki hızlı artış (art yük) ile hızlı pulmoner konjesyon gelişir. Diyastol sonu basıncındaki bu artışla oluşan konjesyon AKY'de temel klinik bulgudur. AKY hastalarının sağlık kurumuna başvurmasındaki en sık sebep konjesyon ile alakalı semptomlardır. Tedavideki esas amaç konjesyonu azaltmak, hemodinamik dengeyi sağlamak, övolemiye ulaşmak, hastayı myokardiyal ve böbrek hasarından korumaktır. Artmış sistemik venöz basınç (yüksek sağ atriyal basınç) sol taraf basınçlarındaki artışla gelişir ve kardiyorenal

sendrom gelişmesine ve konjesyon bulgularının progresyonuna neden olabilir (32, 33). Konjesyon bulgularının erken dönemde düzeltilmesi, basınç artışları sonucu gelişen kısır döngüyü kırmak ve volüm yüklenmesini azaltmak için ana tedavi prensibi olarak benimsenmiştir. Akciğer grafisi konjesyonun değerlendirilmesi için önemli bir tetkiktir. Ancak hastaların %15'inden fazlasında konjesyonu gösteremediği unutulmamalıdır (34).

Kalp yetersizliğine yanıt olarak erken dönemde sempatik sinir sistemi aktivasyonu gelişir. Daha sonra Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) aktivasyonu ile Antidiüretik Hormon (ADH) seviyelerinde artış gelişebilmektedir. Bu bulgular kalp yetersizliğindeki en önemli nörohormonal kompansatuvar mekanizmaları oluşturur. Etkilenen diğer vazoaaktif hormonlardan bazıları Endotelin, Natriüretik Peptitler ve Nitrik Oksit'tir.

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi aktivasyonu ile oluşan anjiyotensin-II direkt etkiyle miyositlerde ve diğer miyokardiyal hücrelerde apoptozis, hipertrofi, patolojik *re-modeling* ve intertisyel içeriğin değişmesine neden olur (105). Anjiyotensin-II aracılığıyla aldosteron düzeyinde artış gelişir. Aldosteronun vasküler ve renal etkilerine ek olarak myokardiyal patolojik *re-modeling*'e katkıda bulunduğu bilinmektedir (66, 67, 105).

Düşük kardiyak debi nedeniyle karotid sinüs ve aortik arkus baroreseptörlerinin aktivasyonu ADH salınımının uyarılması ile sonuçlanır. ADH damar düz kas hücrelerindeki Vazopressin-1A reseptörlerini uyararak sistemik damar direncini artırır. Aynı zamanda böbrek toplayıcı tübülleri yoluyla su retansiyonu gelişir. Sonuçta konjesyona yol açar. Ayrıca ADH aracılığı ile kalp yetersizliğinin ciddiyetine işaret eden dilüsyonel hiponatremi de görülebilmektedir.

Ventriküler basınç yükü ve ventriküler dilatasyona yanıt olarak miyositlerden proBNP sentezlenir ve aktif formu BNP ve inaktif metaboliti olan NT-proBNP'ye dönüştürülür. AKY'de BNP ve NT-proBNP'de yükselme gözlenir ve hastalığın şiddeti ile orantılı bir artış gösterir (35, 36). Ancak BNP ve NT-proBNP'nin negatif öngördücülüğü güçlüdür. BNP>300 pg/ml ve NT-proBNP >450 pg/ml (50 yaş üstünde >900 pg/ml) değerleri pozitif kabul edilmektedir (36, 37, 66). Natriüretik peptitlerin pozitif öngördücülüğü ise o kadar güçlü değildir; natriüretik peptitlerin

pozitif öngördüçülüğünün kısıtlı olmasının nedeni birçok durumda yükselebilmektedir;

- Sepsis
- Pulmoner hipertansiyon
- İleri yaş
- Böbrek yetmezliği
- Atriyal fibrilasyon
- Pulmoner emboli (38, 39)

Obez hastalarda, natriüretik peptit temizleme reseptörlerinin yağ dokusunda bulunması ve dolaşan nötral endopeptidazların artışı nedeniyle natriüretik peptit daha düşük saptanır (40, 66).

Kıvrım diüretiklerinden furosemid (İV bolus 20-40 mg) pulmoner ve sistemik venöz konjesyon bulguları olan KY hastalarında semptomatik iyileşme sağlamakta ve başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. Furosemid dozu ilk 6 saatte <100 mg ve ilk 24 saatte <240 mg olmalıdır (13). Düşük dozlu kombinasyonlar daha az yan etkiye yol açarak genellikle tek bir ilacın yüksek dozuna göre daha etkili olmaktadır. Aşırı hacim yüklemesi ve ya diüretik direnci olan AKY olgularında kıvrım diüretikleri ile birlikte tiazidler (oral yoldan 25 mg hidroklorotiazid) ve aldosteron antagonistleri (oral 25-50 mg spirinolakton) kullanılabilir. Hastaların çoğunda sağ kalp yetersizliği ve karaciğer konjesyon bulguları olması nedeniyle, hem nörohumoral hem de diüretik etkisi olan aldosteron antagonistleri ile kombinasyon tercih edilmesi önerilir. Diüretik direnci olan hastalarda diüretik sürekli infüzyon şeklinde de verilebilir. Ancak AKY hastalarında bunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Tedavi sırasında hastalar hipovolemi, hiponatremi ve hipo/hiperkalemi açısından dikkatle takip edilmelidir. İdrar çıkışı ve konjesyon bulguları yakın takip edilerek tedavi planlanmalıdır.

İdrar çıkışı azalmış veya anürik hastalarda ultrafiltrasyon düşünülebilir. Ultrafiltrasyon ile volüm çekilmesi hastalarda şikayetlerin gerilemesini sağlayabilir ancak uzun dönemli yararları tartışmalıdır.

Konjesyon azaltılması için aynı zamanda ön yük ve art yük azaltılması önerilmektedir. Bu amaçla kullanılan vazodilatatörlerin semptomatik hipotansiyon, sistolik kan basıncı<90 mmHg ya da ciddi obstrüktif kapak hastalığı bulunmayan

AKY hastalarında erken evrede kullanılması tavsiye edilmektedir. Sistolik kan basıncını azaltarak sol ve sağ dolun basıncı azaltır ve dispneyi giderirler. Sistolik kan basıncı >110 mmHg olduğu AKY hastalarında intravenöz nitratlar ve sodyum nitroprussid tavsiye edilmektedir. Sistolik kan basıncı 90-110 mmHg arasında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Nitratlar (nitrogliserin, izosorbid mononitrat ve izosorbid dinitrat)(10-20 $\mu\text{g/dakika}$ infüzyon 5-10 dk da 5-10 $\mu\text{g/dakikalık}$ artış), sodyum nitroprussid (0.03 $\mu\text{g/kg/dakika}$ ve 5 $\mu\text{g/kg/dakikaya}$ kadar yükseltilebilir) ve nesiritid (0.015-0.03 $\mu\text{g/kg/dakika}\pm$ bolus) sürekli infüzyon olarak kullanılır. Tedavi nitrogliserin sprey ya da dilaltı izosorbid dinitrat ile başlanıp infüzyon ile devam edilebilir. İnfüzyon olarak en sık kullanılan nitratlardır. Nitrat kullanımında baş ağrısı en sık bildirilen istenmeyen yan etkidir. 24-48 saat sonra taşiflaksi sık görülmektedir. Hızla hipotansiyona yol açabileceğinden vazodilatatörler, özellikle nitroprussid dikkatli kullanılmalıdır. Sistolik kan basıncı 90 mmHg altında vazodilatörlerin kullanılması santral organ perfüzyonunu bozacağından hiçbir vazodilatatör kullanılmamalıdır.

Hipotansiyondan kaçınılmalı ve tedavi sırasında yakın kan basıncı takibi yapılmalıdır. Özellikle altta yatan böbrek bozukluğu bulunan hastalarda hipotansiyonun böbrek perfüzyonunu bozarak sıvı birikiminin artmasına, semptomların progresyonuna ve akut böbrek yetmezliğine neden olabileceği unutulmamalıdır. Hastane içi akut böbrek hasarı gelişen hastalarda hastane içi mortalitede artış gözlenmiştir (41, 42). AKY hastalarında diüretik kullanımının da ön planda olduğu düşünülürse hipotansiyon ve hipovolemiden kaçınarak böbrek fonksiyonlarının dikkatli takibi her zaman tedavinin bir parçası olmalıdır.

AKY hastaları başvuru sırasındaki kan basıncına göre 2 ana gruba ayrılabilir; 1- Hipertansif (>140 mmHg) 2- Normotansif (<140 mmHg). Hipertansif hastalarda semptomlar akut gelişir ancak hipertansiyonun kontrolü ile hızlı bir düzelme gözlenmektedir. Hipertansif atakla gelen hastalarda AKY diyastolik disfonksiyon gösterenlerde daha fazla görülmektedir. Hızla artan art yüke ventrikül yeterince cevap veremez ve preloadda artış gözlenerek konjesyon bulguları gelişir. Yapılan çalışmalarda hipertansif hastaların prognozlarının daha iyi olduğu görülmektedir (43). Her iki grup hasta benzer semptomlarla başvururlar ve altta yatan patolojiye ve volüm yüküne bakılmaksızın IV diüretiklerle tedavi edilirler. Diüretiklerle birlikte

vazodilatörlerin verilmesi, özellikle hipertansif hastalarda sistolik kan basıncı kontrol edilerek dramatik ve hızlı bir iyileşme sağlar. Hipotansiyon (<90 mmHg) ve kardiyojenik şok nadirdir ve başvuruların %5'ini oluşturur (44, 45). Hipotansiyon bulunan hastaların tedavisinde ise inotropik destek ön planda olmalıdır.

2.3.4. Perfüzyon

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun neden olduğu dekompanse kalp yetersizliği olan hastaların kısa dönem tedavisinde hemodinamik bozukluğu ortadan kaldırmak ve semptomları iyileştirmek amacıyla intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir rol oynamaktadır (4, 46). AKY hipoperfüzyona bağlı gelişen soğuk-nemli ekstremiteler, hipotansiyon, taşikardi, nabız basıncında azalma, periferik siyanoz, mental değişiklik, Cheyne-Stokes solunumu, asidoz, düşük kardiyak debiye bağlı böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında yeni ya da ilerleyici kötüleşmenin geliştiği olgularda inotropik tedavi planlanmalıdır (47, 67). Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından hazırlanan akut kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzunda, vazodilatör ve diüretik ajanlara yanıt vermeyen, hipotansiyon ve renal fonksiyonlarda azalma ile seyreden kalp yetersizliği olan olgularda inotropik ajanlar sınıf IIa endikasyon grubunda önerilmektedir (13). İnotropik ajanlar uygulanması gerektiğinde uygulamaya mümkün olduğunca erken başlanmalı ve yeterli organ perfüzyonu yeniden sağlandığında ve/veya konjesyon azaldığında tedavi hemen kesilmelidir. AKY hastalarında inotropiklerle hemodinamik ve klinik durum akut olarak düzelebilir ancak bu ilaçların desteklediği ve hızlandırdığı bazı patofizyolojik mekanizmalar miyokartta daha fazla hasara neden olarak, kısa ve uzun dönemli mortaliteyi arttırabilmektedir (66, 68).

2.3.5. AKY'de Pozitif İnotropik Tedavi

Günümüzde en sık kullanılan intravenöz inotropik ajanlar beta-adrenerjik agonistler (dobutamin, dopamin). Beta-adrenerjik reseptör agonistleri siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini artırarak, hücre içine kalsiyum girişini tetiklerler. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması, troponin C ve kalsiyum bağlanabilirliğini artırır; troponin tropomyozin kompleksinde değişikliğe yol açar ve aktin miyozin arasındaki köprüleşmeyi kolaylaştırır. Böylece, miyosit kontraktilitesi artar. Hücre içine kalsiyum girişinin artışı, hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta

miyokardın oksijen tüketiminin artışına neden olmaktadır. Pozitif inotropik ajanların, miyokardiyal kontraktilite ve kardiyak debiyi arttırırken, kalp hızı, miyokardiyal oksijen tüketimi ve enerji ihtiyacını arttırdıkları ve miyokard üzerine doğrudan toksik etkilerinin olabileceği bilinmektedir (48, 65).

Öte yandan, hücre içi cAMP ve Ca⁺ konsantrasyonu artışının direkt kardiyotoksik olduğu da bildirilmiştir (46, 49). Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve ard-depolarizasyon mekanizmaları ile aritmileri tetiklemektedir. Bu durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır (50, 51, 67). AF hastalarında dobutamin/dopamin AV nodundan iletimi kolaylaştırarak taşikardiye yol açabilir. Sürekli klinik izleme ve EKG takibi yapılması gerekmektedir. Tek bir inotrop ajan seçilecekse öncelikle dobutamin infüzyonu düşünülmelidir (13).

Dobutamin, β_1 reseptörlerini uyararak doza bağımlı pozitif inotropik ve kronotropik etkiler yapan pozitif inotrop bir ilaçtır. 2-3 μ g/kg/dk infüzyon hızıyla başlanıp 15 μ g/kg/dk (β bloker kullananlarda 20 μ g/kg/dk) dozuna kadar çıkılabilir. İlacın eliminasyonun hızlı olması nedeniyle dobutamin infüzyonu kesilmesi sırasında dikkatli olunmalıdır. Dozun azaltılarak kesilmesi önerilir (52)

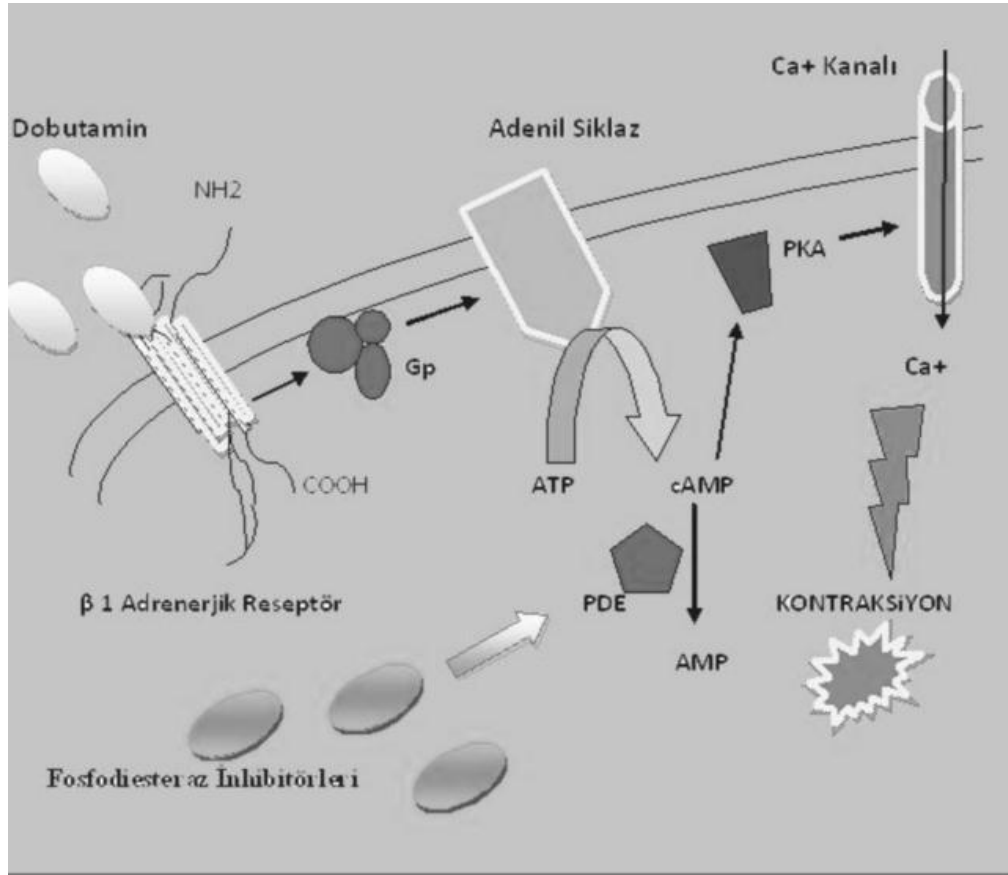
Beta 1 ve 2 reseptörleri üzerinden doza bağımlı olarak ileti ve kontraktilitede artış sağlayarak etki gösterir. Etki mekanizmasında (Şekil 8) ‘ikincil haberciler’ ailesinden G proteini (Gp) bulunmaktadır. Bu trimerik proteinler aracılığıyla uyarıyı hücre içine iletirler. Gp membranı yedi kez kateden protein zincirlerinden oluşur. Ligand reseptöre bağlanınca, Gp de guanosin difosfata (GDP) bağlanır. GDP, guanozin trifosfata (GTP) dönüşerek reseptör-protein kompleksi aktive olur. Gp alfa-alt birimi, bağlı olduğu GTP ile birlikte adenilat siklaz enzimine doğru yönelir. Adenilat siklaz enzimi ise adenozin trifosfatdan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu sağlar. Gp – GTP kompleksinin etki süresi kısadır, çünkü Gp yapısal olarak GTP’az enzim aktivitesine de sahip olduğundan GTP hızla GDP’ye hidrolize olarak reseptör tekrar inaktif formuna döner. cAMP, PKA’yı regülatör ve katalitik alt birimlerine ayırır. Katalitik alt birimler ATP'den fosfatı ayırarak protein substratlarındaki serin ve treoninlere transfer eder. Fosforillenmiş proteinler ise hem hücrenin iyon kanallarına etki ederek kalsiyumun içeri girmesini sağlarlar hem de

deoksiribonükleik asit (DNA) üzerindeki promoter bölgelerine bağlanarak spesifik genlerin ekspresyonuna neden olurlar (53, 67).

Dobutamin düşük dozlarda hafif vazodilatasyon yaparak ve venokonstrüksiyonla kalbin ön yükünü arttırarak atım volumünü arttırır. Böylece renal kan akımını ve diürezini artırır. Yüksek dozlarda vazokonstriksiyona neden olmasına karşın, çoğunlukla pulmoner arter basıncını düşürür. Genellikle düşük dozdan (2 µg/kg/dk) başlanarak hemodinamik değişkenlere göre 20 µg/kg/dk dozuna kadar titre edilebilir (13,67).

Kalp yetersizliğinin ileri döneminde miyokarda beta reseptör yoğunluğu azaldığında, bu ilacın alfa reseptörleri üzerinden de inotropik etki yapması, toleransın oluşumunu engeller. Eliminasyon yarı ömrü 2,5 dakikadır.

Dopamin, β reseptörlerini uyararak myokard kontraktilitesinde ve kalp debisinde artışa yol açan bir başka inotropik ajandır. Beta adrenerjik reseptörleri uyararak hücre içi cAMP düzeyini artırıp, hücre içine kalsiyum girişini tetikler. Miyokardın oksijen tüketiminde artma yapabilir. Düşük doz dopamin infüzyonu (<2-3 µg/kg/dk) dopaminerjik reseptörleri uyararak renal kan akımını arttırır. Diürezin ve diüretiklere yanıtın artmasına yol açar ancak diürez üzerine etkisi yine de sınırlıdır. Kan basıncında artış sağlamak amacıyla daha yüksek dozlarda kullanılmalıdır ancak taşikardi, aritmi ve α adrenerjik reseptörleri uyararak vazokonstriksiyona yol açması dozu sınırlandırır. Dopaminin 5 µg/kg/dk'nın üzerindeki dozlarda alfa-adrenerjik reseptörleri etkileyerek periferik direnci arttırmaları nedeniyle hipotansif hastalarda yararlı olabilmekle birlikte, sol ventrikül ard yükünü, pulmoner arter basıncını ve pulmoner direnci artırması nedeniyle akut kalp yetersizliğini olumsuz da etkileyebilmektedir (54, 55, 67). Genellikle düşük doz dopamin ve daha yüksek doz dobutamin kombinasyon halinde uygulanması önerilmektedir. Dopamin öncelikle hipotansif ve kardiyojenik şoktaki hasta grubunda tercih edilmelidir (13).



Şekil 2.2 **Pozitif inotropik tedavilerin etki mekanizması.** Dobutamin, G proteinlerini (**Gp**) içeren ikincil habercileri kullanarak, Protein Kinaz A (**PKA**) aracılığıyla hücre membranındaki voltaj duyarlı L tipi kalsiyum kanallarının fosforilasyonunu sağlar ve hücre içine kalsiyum geçişini başlatır. İntraselüler kalsiyum artışı, sarkoplazmik retikulumdan sitozole doğru kalsiyum geçişini daha da artırır. Fosfodiesteraz inhibitörleri, siklik adenozin monofosfat (**cAMP**) yıkımını azaltırlar. Yüksek enerjili fosfatları (**ATP**) harcayan bu süreçler daima cAMP bağımlı intraselüler kalsiyum artışı ile sonuçlanır. **AMP**: Adenozin Monofosfat, **PDE**: Fosfodiesteraz.

Milrinon, amrinon ve enoksimon klinikte kullanılan tip III fosfodiesteraz enzim inhibitörleridir (PDEİ). Siklik AMP yıkımını inhibe eden bu ilaçlar, inotropik etki ve periferik vazodilatasyon sağlayarak kalp debisini ve atım hacmini artırmakta ve eş zamanlı olarak pulmoner arter basıncında, pulmoner kama basıncında ve sistemik ve pulmoner vasküler dirençte azalma sağlamaktadır. Hücredeki etki noktaları β adrenerjik reseptörlere uzak olduğu için, eş zamanlı β bloker tedavisi

sırasında PDEİ'lerin etkisi sürmektedir (100). Amrinon, trombositopeni ve hızlı toleransa yol açması nedeni ile artık kullanılmamaktadır (101). Milrinon ve enoksimon sürekli infüzyon şeklinde uygulanmakta, kan basıncının iyi korunduğu hastalarda başlangıçta bir bolus dozu uygulanabilmektedir. Koroner arter hastalarında orta derecede mortalite artışına yol açabilecekleri için, PDEİ'ler dikkatli uygulanmalıdır (102).

Levosimendan, hücre içi kalsiyum ve cAMP düzeylerini artırmaksızın kardiyomyositlerde troponin-C'ye bağlanarak kalbin kontraktilitesini arttıran, kalsiyum duyarlılaştırıcı bir ilaçtır. ATP'ye duyarlı potasyum kanalları aracılığı ile önemli oranda vazodilatasyon sağlar ve fosfodiesteraz üzerinde hafif inhibe edici etkisi vardır (13). AKY hastalarında levosimendan infüzyonu kalp debisini ve atım hacmini artırır ve pulmoner kama basıncını, sistemik vasküler direnci ve pulmoner vasküler direnci düşürür. Levosimendan tedavisi verilen hastalarda, özellikle yükleme dozu (3-12 µg/kg-10 dk.) yapıldıysa kalp hızında hafif artış ve kan basıncında düşüş gözlenir. İnotropik etkisini β-adrenerjik uyarıdan bağımsız göstermesi nedeniyle β bloker tedavisi almakta olan hastalarda iyi bir seçenek olarak görülmektedir. İlaç kesildikten sonra aktif metaboliti (OR-1896) ile etkisi 7-9 güne kadar devam etmektedir (47, 67). Hipotansif hastalarda dikkatli kullanılması ve bolus uygulaması yapılmaması önerilmektedir (24 saat boyunca 0.05-0.2 µg/kg/dk) (56,57). Levosimendan, myokardın oksijen tüketimi ve enerji ihtiyacı artışına neden olmayıp iskemiye arttırmadığından ve infarkt alanını sınırladığına dair bilgiler bulunduğu için, iskemik kalp hastalığı ve AKS olan olgularda KY'ne bağlı inotrop tedavi ihtiyacı duyulduğunda tercih edilecek ilaçtır (56, 58, 59).

Vazopresör ilaçlar, AKY tedavisinde yalnızca kardiyojenik şoktaki inotropik ilaç ve sıvı tedavisi ile sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerine çıkarılamayan kalp debisindeki artışa rağmen yeterli organ perfüzyonu sağlanamayan hastalarda önerilir. Bu amaçla dopamin dışında sık kullanılan ajanlar epinefrin ve norepinefrindir. Epinefrin, beta-1, beta-2 ve alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden etki gösteren bir katekolamindir. Norepinefrin ise genellikle periferik direnci artırmak için kullanılan ve alfa-reseptör afinitesi yüksek olan bir katekolamindir. Epinefrine göre kalp hızını daha az artırmaktadır. Kalp yetersizliğinde plazma ve idrarda Norepinefrin düzeyleri artmıştır. Norepinefrin düzeyi artışı kalp yetersizliğinin şiddeti ve prognozuyla

yakından ilişkilidir. Vazopresör ilaçların da mortalite üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ilk tercih edilecek ilaç grubu değildir. Kardiyojenik şokta norepinefrin diğer inotropik ilaçlardan herhangi biriyle kombine kullanılabilir. Dopaminin kendisinin de vazopressör etkisi olması nedeniyle beraber kullanımında dikkat edilmelidir. Epinefrin kardiyojenik şokta vazopressör ve ya inotrop olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir. Epinefrin yalnızca kardiyak arrestte kurtarma tedavisi olarak kullanılmalıdır (13). (bkz. Tablo-3). Beta-adrenerjik agonistlerin uzun süreli kullanımında reseptör downregülasyonu nedeniyle hemodinamik tolerans geliştiği bilinmektedir. Bunun dışında β -bloker kullanan hastalarda da dobutamin etkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir (60).

2.3.6. AKY'de β Bloker Yeri

β -blokerler iskemik ya da dilate KMP'li ve LVEF \leq %40 olan bütün hastalara, kontrendike olmadığı sürece verilmelidir. β -blokerlerin kalp yetersizliğinde mortalite üzerindeki belirgin yararı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, LVEF'den bağımsızdır. Olası klinik yararlı etkileri LV pompalama fonksiyonunda düzelme ve sempatik aktivitede azalma, aritmilerin ve ani ölümün azalması olarak belirtilmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalar sonrasında kalp yetersizliği tedavisinde endikasyon almış β -blokerler Bisoprolol, Karvedilol, Metoprolol Süksinat ve Nebivololdur (61,62,63,64). β -bloker tedavisinin AKY hastalarına başlanması önerilmez. Akut dekompanseasyon gelişen KY hastalarında *β -bloker* dozunun geçici olarak azaltılması ya da kesilmesi önerilir. Ancak hastada düşük debi bulguları ve buna bağlı klinik bozukluk olmaması koşulu ile olguların çoğunda tedavinin kesilmemesinde yarar vardır. Akut MI sonrası KY semptomları ya da sol ventrikül işlev bozukluğu kanıtları gelişen hastalarda β -bloker tedavisi erken, tercihen taburcu edilmeden önce başlanmalıdır. AKY ile başvuran hastalar, ACE-İ ya da ARB ile stabilize edilebiliyorsa β -bloker düşünülmesi ve erken dönemde başlanmalıdır (13).

Tablo 2.3 Akut kalp yetersizliğinde inotropik ajan dozları

İnotropik Ajan	İnfüzyon Hızı
Dobutamin	2-10 µg/kg/dk (β reseptör)
Dopamin	<3 µg/kg/dk: <i>Renal doz (dopaminerjik reseptör)</i> 3-5 µg/kg/dk: <i>inotropik etki (β reseptör)</i> >5 µg/kg/dk: <i>vazopresör etki (β ve α reseptör)</i>
Levosimendan	0.05 µg/kg/dk (<i>doz hastaya göre titre edilmelidir.</i>) 0.1 µg/kg/dk (<i>Vazodilatör etkinliği mevcut.</i>) 0.2 µg/kg/dk (<i>10dk 12µg/kg/dk infüzyon verilebilir.</i>)
Norepinefrin	0.2-1.0µg/kg/dk
Epinefrin	0.05-0.5 µg/kg/dk

2.3.7.AKY'de Diğer Tedaviler

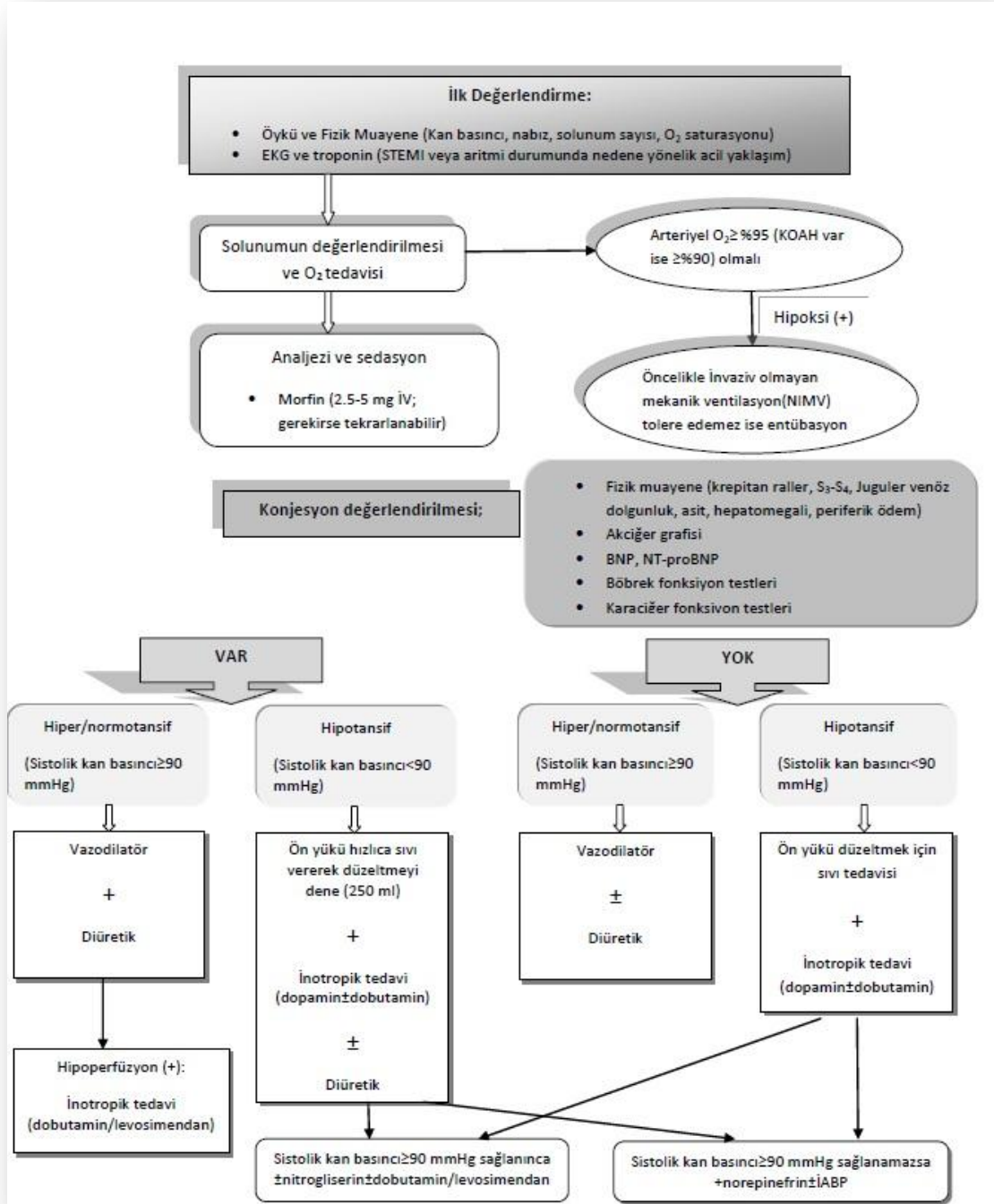
Kardiyak glikozidler, AKY'de kalp debisinde hafif bir artış ve dolum basınçlarında azalma sağlar. AKY kliniği ile başvuran olgularda digital preparatları ilk tercih edilecek ajanlar değildir. Hızlı atriyal fibrilasyon varsa hız kontrolü sağlamak için yararlıdır. Digoksin, atriyal fibrilasyonu olan AKY hastalarında hız kontrolü için ilk sırada tercih edilecek ajandır.

Tüm tedavilere rağmen hipotansiyonu devam eden ve optimal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda intraaortik kontrapulsasyon pompası (İABP) ile tedavi düşünülebilir. İABP ardyükü azaltarak, kalp debisini ve koroner kan akımını arttırarak etkili olur. Ancak faydası tam olarak kanıtlanamamıştır. AKS sonrası kardiyojenik şok tablosundaki hastalarda reperfüzyon sağlanması sonrasında İABP ve pozitif inotrop ve gerekirse vazopresör ilaç tedavi önerilir. Sistolik kan basıncı değeri >90 geldiğinde tedaviye infarkt alanını sınırladığı dair veriler bulunan levosimendan eklenebilir (57). Akut miyokard enfarktüsü sonrası mekanik komplikasyon gelişmesi ve buna bağlı AKY ve kardiyojenik şokta İABP kullanılması önerilmektedir. Tekrarlayan dirençli ventriküler aritmilerde de İABP kullanılması önerilmektedir. Aort diseksiyonu ve/veya ciddi aort yetmezliğinde İABP kontraendikedir.

ACE inhibitörü/ARB'lerin, AKY erken evre stabilizasyonunda endikasyonu yoktur. Bu ilaçlar yeniden biçimlenmeyi yavaşlatır ve morbidite ve mortaliteyi azaltır. Bu nedenle erken evrede verilmesinin yararı olmasa da taburculuk öncesinde bu ilaçların başlanması gerekmektedir (13). Sol ventrikül sistolik bozukluğu bulunan ve akut MI sonrasında hastalara başlanabilir. ACE-İ/ARB tedavisi uygulanmakta olan ve KY'nin ağırlaşması nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda mümkünse bu tedaviler sürdürülmelidir.

AKY ile acil servise başvuran hastaların çoğunluğu hastaneye yatırılmıştır (57). Hasta bakım masrafları ve gereksiz yatışlar ile maliyetin azaltılması için acil serviste stabilize edilen hastaların uygun tedavi ile taburculuğu düşünülmelidir. Çoğunluğun hastaneye yatırılıyor olmasının başlıca nedeni AKY ile başvuran hastaların stabilizasyonu yapıldıktan sonra risk değerlendirilmesinin objektif olarak yapılamaması ve düşük riskli hastaların tanımlanamamış olmasıdır. İkinci önemli nokta ise hastaların şikayetlerinin düzelmesi için yeterli tedavinin verilmemesidir. Yapılan birçok araştırma ile AKY hastalarında prognozun birçok göstergesi tespit edilmiştir. Kan üre azotu ve kreatinin yüksekliği, hiponatremi, iskemik EKG değişiklikleri, aritmiler, yüksek natriüretik peptid düzeyi, yüksek troponin ve düşük sistolik kan basıncı kötü prognoz göstergeleri olarak karşımıza çıkmaktadır. AKY hastalarında düşük risk göstergeleri ise net tanımlanamamıştır (43).

Hastanın ilk başvurusundan intravenöz tedaviye başlayana kadarki süre 2 saati geçmemelidir. İlk 2 saatte başlayan tedavi ile hastanede yatış süresi ve hastane içi mortalite belirgin olarak azalmaktadır. AKY ile acil servise başvuran hastaların tümünün hastaneye yatışı gerekmemektedir. Sistolik kan basıncı <100 mmHg, akut koroner sendroma bağlı AKY, tedaviye rağmen dispnenin devam etmesi, klinik durumda iyileşme sağlanamaması, organ hipoperfüzyonu durumunda (böbrek fonksiyon bozukluğu, hiponatremi), sağ ventrikül yetersizliği, tedaviye rağmen O₂ saturasyonu < %90, ekokardiyografi veya hemodinamik monitorizasyon gereksiniminde hastaneye yatış önerilmektedir. Klinik durumu düzelerek acil servisten taburcu edilen hastaların da ilk 1 hafta içerisinde kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir (34).



Şekil 2.3 Tedavi yaklaşımı.

2.4. Kalp Yetersizliği Tedavisinde İvabradin

2.4.1. Kalp Hızı ve Kardiyovasküler Mortalite

Artmış istirahat kalp hızı ile kardiyovasküler ve diğer nedenli ölümler arasında ilişkinin olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (69, 70, 71). 5070 hastanın 30 yıl takip edildiği Framingham Kalp Çalışmasında kalp hızı 65 /dk - 94 /dk arasında olanlarda ani ölüm 3 kat fazla bulunmuştur (70). 42-53 yaş arası 5713 sağlıklı erkek olgunun 23 yıllık takibi sonunda kalp hızı, diğer risk faktörlerinden bağımsız kardiyovasküler mortalite prediktörü olarak bulunmuştur (72). *CASS Registry* çalışmasında 24959 koroner arter hastalığı olan olgu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada KAH olgularında kalp hızının diğer risk faktörlerinden bağımsız bir mortalite prediktörü olduğu görülmüştür (73). Yine birçok çalışmada β -bloker ve kalsiyum kanal antagonistlerinin kalp hızını azaltarak iskemik kalp hastalıkları ve kronik kalp yetersizliğinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (74, 75).

Kalp yetersizliği hastalarında da istirahat kalp hızı artışının mortaliteyi arttırdığı açıkça görülmüştür. *ADHERE* çalışmasında kalp yetersizliği hastalarında istirahat kalp hızı ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (12). *CIBIS-II*, *COMET*, *MERIT-HF* çalışmalarında kalp yetersizliği hastalarında β -bloker tedavi ile kalp hızının azaltılması mortalitede belirgin bir iyileşmeyi beraberinde getirdiği görülmüştür (94, 95, 96).

Miyokardiyal oksijen isteğini karşılamak için koroner perfüzyon yetersiz kaldığında miyokardiyal iskemi gelişir ve miyokardiyal oksijen ihtiyacının en önemli belirleyicisi kalp hızıdır. Kalp hızının azaltılması, diyastol süresinin kalp siklus uzunluğuna olan oranını artırır. Bu da koroner perfüzyonun gerçekleştiği diyastol süresini ve dolayısı ile sol ventrikül perfüzyonunun artmasını sağlar. Myokardiyal iskeminin göstergesi olan anjina pektorisin emosyonel stres ve ya egzersiz sonrası kalp hızı artışına bağlı gelişmesi, bu durumu destekler. Aynı zamanda yüksek kalp hızı aterosklerozda ilerlemeye ve koroner plak bozulması veya rüptürüne neden olmaktadır. Kan basıncından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bir ateroskleroz modelinde kalp hızı %15 azaltıldığında plak yükünün %60-70 azaldığı gözlenmiştir (76).

Kalp hızını azaltan ilaçlar kardiyak durumu düzeltmek için kullanılmaktadır. Ancak şu anki kalp hızını azaltan ilaçlar selektif ilaçlar olmayıp kardiyovasküler ve diğer sistemlerde etkileri vardır. β -blokerler iskemik miyokardiyal kan akımını ve kasılma fonksiyonlarını iyileştirir ve infarkt alanını azaltır (77). Bununla birlikte β -blokerlerin iskemik durumlarda sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine istenmeyen negatif etkileri vardır. Bu istenmeyen etkileri alfa adrenerjik uyarı ile koroner vazokonstriksiyon nedeni ile gelişir. β -blokerler güvenliği ve etkinliği kanıtlanmış ilaçlar olmasına rağmen yorgunluk, seksüel disfonksiyon, depresyon, soğuk ekstremiteler, baş dönmesi, gastrointestinal rahatsızlıklar, bronkospazm ve AV blok gibi yan etkiler nedeni ile kullanımı sınırlanmaktadır. Kalsiyum antagonistleri kalp hızını azaltmak ve miyokardiyal iskemiye düzeltmek amacıyla kullanılan β -blokerlere alternatif ajanlardır. Kalsiyum antagonistleri de alfa adrenerjik etki ile koroner vasokonstriksiyona neden olurlar ancak negatif inotrop etkileri yoktur (78, 79, 80). Bu gibi kullanım sınırlılıkları nedeniyle daha selektif kalp hızı azaltan ajanlar araştırılmıştır.

2.4.2. *If* kanalları ve İvabradin

Spontan elektriksel aktivite sinoatrial nod, atriyoventriküler nod, His ve Purkinje demeti gibi kalbin birçok bölgesinde bulunmaktadır. Fiziyolojik koşullarda intrinsek pacemaker aktivitesi sinoatriyal nodda en hızlıdır ve kalp hızının belirleyicisidir. Kalpteki pacemaker hücreleri yavaş diyastolik depolarizasyon oluşturarak membran voltajının oluşmasına neden olur. Hiperpolarizasyon sınırı aşıldığında aksiyon potansiyeli oluşur. Ritmik aksiyon potansiyeli iletim sisteminde ilerleyerek miyokardiyal kasılmayı tetikler (81).

Sinoatrial noddaki pacemaker akımı ilk defa tarif edildiğinde, olağandışı özellikleri nedeniyle “funny” (tuhaf) akım olarak tanımlanmıştır. Bu olağandışı özellikler arasında *If* -kanallarının diğer akımlar gibi depolarizasyonla değil hiperpolarizasyonla (eşik -40/-50 mV) aktive olması bulunmaktadır.

Pacemaker aktivitesi oluşmasında sinoatriyal noddaki bu spontan diyastolik depolarizasyona neden olan birçok kanal etkili olmaktadır (*If* kanalları ve I_{CaL} (uzun etkili) ve I_{CaT} (geçici)kalsiyum kanalları). *If* kanalları pacemaker uyarısı oluşması temel role sahiptir. Aksiyon potansiyeli sonunda oluşan *If* kanal aktivasyonu yavaş diyastolik depolarizasyon eğiminin belirleyicisi (aksiyon potansiyelinin IV. fazı)

olup iki aksiyon potansiyeli arasındaki zamanın kontrol edilmesinde etkilidir (82, 83).

If kanal HCN (Hiperpolarizasyon-aktive olan siklik nükleotid geçitli) kanal ailesinin bir üyesidir. Dört farklı HCN kanal izoformu saptanmıştır. HCN 1 ve 2 retina ve HCN 4 izoformu kalpte bulunmaktadır. *If* kanallarının açılması hem voltaj hem de cAMP intraselüler konsantrasyonuna bağlıdır. Kalpte, kalp hızının kontrolü, ikinci-haberci olan cAMP'nin aracılığıyla *If* kanalları üzerinden gerçekleşmektedir. cAMP sentezi beta-agonistler tarafından stimüle edilir ve muskarinik agonistler tarafından inhibe edilir (82). cAMP *If* kanallarına bağlanarak diyastolik depolarizasyon eğiminin hızlanmasına, aksiyon potansiyelleri arasındaki sürenin azalmasına ve kalp hızının artmasına yol açar. Sinoatriyal noddaki pacemaker hücrelerinde bulunan *If* kanalları aktivitesi cAMP aracılı ilaçlar, hormonlar (özellikle tiroid hormonları) ve sempatik sinir sisteminden etkilenir (83).

İvabradin istirahat ve egzersiz kalp hızını azaltmak için geliştirilen selektif *If* kanal blokeridir. İvabradin sinüs nodu hücrelerinde HCN 4 kanalına bağlanmakta ve *If* akımını inhibe ederek kalp hızını azaltmaktadır. Elektrofizyolojik parametrelere bir etkisi olmadan ivabradinin izole olarak kalp hızında bir azalma sağladığı kanıtlanmıştır. Bütün çalışmaların bulguları tutarlı biçimde, ivabradin ile atrioventriküler ve intraventriküler iletide bir değişimin olmadığını göstermektedir. Selektif *If* akım inhibisyonu izole olarak kalp hızında azalmayla sonuçlanmakta, böylece konvansiyonel selektif olmayan ilaçlarla bağlantılı olan tipik yan etkilerden uzaklaşmakta, miyokard kontraktilitesi ve atrioventriküler ileti korunmaktadır. İvabradin aynı zamanda vizüel semptomlardan sorumlu retinadaki HCN izoformlarına bağlanmaktadır (82, 83).

Bir yıllık tedavi sonrasında en sık gözlenen yan etki *phosphene-like* vizüel semptomlardır. Genellikle geçici olup olguların %80'inde kendiliğinden düzelir ve hayat kalitesine etki etmeyip yalnızca hastaların %1'inden azında ilacın bırakılmasına neden olmaktadır (84). Bradikardi nadir gözlenen bir yan etkidir

2.4.3. Farmakokinetik

İvabradinin oral alım sonrasında hızla ve % 40'ı emilir. Pik plazma konsantrasyonu 2 saat sonra ulaşılır. Plazma proteinlerine bağlı taşınır (%70) ve karaciğerde CYP 3A4 yolu metabolize edilir. Aktif maddenin yalnızca %10'u idrarla

değişmeden atılır. Güçlü CYP 3A4 inhibitörleri (azol antifungallar, makrolidler, HIV proteaz inhibitörleri) ile kombinasyonları önerilmez. CYP 3A4 orta düzeyde inhibe eden diltiazem veya verapamil ile kombinasyonu, ivabradin düzeyini 2 ila 3 kat arttırmaktadır. Bu yüzden bu ilaçlarla kombinasyonları da önerilmemektedir. İvabradin etkisi doz bağımlı gelişmektedir. İvabradin'in ortalama yarı ömrü 11 saattir. Günde iki defalık dozla kanda ivabradin birikimi olmadan 24 saatlik etkinlik sağlanabilmektedir (85).

2.4.4. Klinik Etkiler

Kalp hızını etkileyen β -bloker ve non-dihidropiridin kalsiyum antagonistleri gibi diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında ivabradin kalp hızına spesifik olup kronotropik, dromotropik ve koroner vazomotor etkileri minimaldir. İvabradin ile kan basıncı, miyokardiyal kontraktilite, intrakardiyak ileti veya ventriküler repolarizasyon etkilenmez. 7.5 mg b.i.d. ivabradin tedavisi alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada bazal kalp hızı daha fazla olan hastalarda ivabradinin kalp hızını düşürme etkinliği daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular, ivabradinin etkinliğinin kalp hızına bağlı olduğunu göstermektedir ve aynı zamanda ivabradin kullanımında bradikardi insidansının neden daha az olduğunu açıklamaktadır (86).

INITIATIVE çalışmasında β -bloker tedavisi ile karşılaştırıldığında, ivabradinin egzersiz toleransını artırıcı ve anginayı azaltıcı etkinliği atenolol ile benzer bulunmuştur (87). ASSOCIATE çalışmasında β -bloker kullanan stabil anginalı hastalar değerlendirilmiş ve tedaviye ivabradin eklenmesinin egzersiz toleransını arttırdığı görülmüştür (88).

İskemi ve kalp yetersizliği gibi durumlarda sinüs nodu dışındaki HCN kanallarının normalde az olan ekspresyonu artar. Sol ventrikül If kanallarının artışı kalsiyum kanallarının açılmasını uyarır ve kalsiyum yüklenmesini sağlar. Böylelikle ivabradin kalp hızı azaltılması yanında yararlı bir diğer etkisini de direkt LV miyokardında gösterir.

BEAUTIFUL çalışmasında koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu < % 40) bulunan 10917 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda sonlanım noktaları ivabradin tedavisi alan grup ile plasebo grubunda benzer bulunmuştur. Kalp hızı ≥ 70 /dk olan hastalarda KAH bağlı sonlanım noktalarının azaldığı gözlenmiştir. İvabradin kullanımı 12 ayda 6/dk ve 24 ayda 5/dk

kalp hızında azalma ile ilişkili bulunmuştur. Tüm MI nedenli yatışlarda %36'lık rölatif risk azalması gözlenmiştir. Stabil anjinalı hastaların göğüs ağrısını azaltıcı etkileri sayesinde ivabradin grubunda elektif revaskülarizasyon ihtiyacında %30 azalma gözlenmiştir. Bu çalışmadaki bulgular ile ivabradinin angina semptomlarını azaltarak major kardiyovasküler olaylarda azalma sağlandığı ve anti-anjinal ve anti-iskemik etkinliği bir kez daha gösterilmiştir(89). Angina veya iskemik semptomlarda iyileşme dışında ivabradinin koroner son noktalar üzerindeki etkisi bu çalışmada dikkat çekicidir. Ayrıca plasebo grubu değerlendirildiğinde KAH ve LV disfonksiyonu olan hastalarda kalp hızı 70/dk üzerinde olması mortalite ve morbidite bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Kalp hızı 70/dk veya daha fazla olan hastalar değerlendirildiğinde bu hastaların daha genç olduğu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının daha düşük olduğu ve sistolik kan basınçlarının daha yüksek seyrettiği saptanmıştır. Kalp hızı 70/dk ve üzerinde olan stabil KAH hastalarını tedavisine ivabradin eklenmesi majör koroner olay riskini %22, miyokard enfarktüs riskini %36 ve koroner revaskülarizasyon gereksinimi %30 oranında azalttığı kanıtlanmıştır. Kalp hızı 65/dk üzerinde her 5/dk artış kalp yetersizliği ile ilişkili sonlanım noktalarında artış ile bağlantılı görülmüştür. Kalp hızı arttıkça bu artış devam etmektedir. Bununla birlikte koroner sonlanım noktaları kalp hızı 70/dk üzerinde yüksek bulunmuş ancak daha yüksek hızlarda risk artışı tespit edilmemiştir. Her 5/dk kalp hızı artışında kardiyovasküler ölüm % 8, koroner revaskülarizasyon %8 ve kalp yetersizliği ile hastaneye yatış % 16 artmıştır (90)

İvabradin ile kalp hızı azaltımının ekokardiyografik parametreler üzerine etkileri BEATIFUL çalışmasının ekokardiyografik alt grup analizinde sunulmuştur. İvabradin ile LV end sistolik volüm indeksinin kalp hızı ile orantılı olarak düştüğü ve LV EF'de anlamlı bir artış sağlandığı belirtilmiştir.

Sonuçta BEATIFUL çalışması; ivabradinin LV disfonksiyonu olan koroner arter hastalarında güvenle kullanılabileceğini, iyi tolere edildiğini, β -bloker tedavisi ile yeterli kalp hızı düşmesi elde edilemeyen, β -bloker ilaçların kullanılmadığı ya da β -bloker ilaçlara rağmen semptomları devam eden koroner arter hastalarında kullanılabilecek bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymuştur.

SHIfT Çalışmasında; sistolik kalp yetersizliği hastalarında If akım inhibitörü ivabradin ile kalp hızını izole olarak azaltmanın kardiyovasküler sonuçlar üzerine

etkisi incelenmiştir. 6505 semptomatik kronik kalp yetersizliği (NYHA sınıf II-IV) ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ($EF \leq \%35$) olan hastaların kılavuzlarca önerilen standart tedavilerine eklenen ivabradin ile plasebo karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ivabradin tedavisi, iskemik veya iskemik olmayan kalp yetersizliği hastalarında kardiyovasküler ölüm ve kötüleşen kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış riskini %18, tek başına kalp yetersizliğine bağlı ölümü ise %26 oranında azaltmaktadır. Bazal kalp hızlarına göre hastalar değerlendirildiğinde en fazla yararı tedavi öncesi kalp hızları $>80/dk$ olan hastalarda gözlenmiştir(91).

Semptomatik kronik kalp yetersizliği ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 35 ya da daha az olan kalp hızı 70/dk veya daha fazla olan sinüs ritmindeki 6505 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama kalp hızı 79.9/dk ve ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 29.0 olarak bulunmuştur.

Kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği kötüleşmesine bağlı hastaneye yatış ivabradin grubunda daha az bulunmuştur. Bu risk azalması temel alındığında, bir kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışı önlemek için 26 hasta 1 yıl süre ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler ölümleri azaltmadaki etkisi ivabradin grubunda anlamlı bulunmamıştır ancak kalp yetersizliğine bağlı ölümler anlamlı şekilde azalmıştır ve tüm nedenlere bağlı hastane yatışları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca β -blokerlerden farklı olarak ani kardiyak ölüm üzerine olumlu bir etkisi gözlenmemiştir (91).

Plasebo ile karşılaştırıldığında primer sonlanım noktası (kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği kötüleşmesine bağlı hastaneye yatış) relatif riskinin %18 düştüğü görülmüştür. Çalışmada Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzunda belirtilen β -bloker dozu ile tedavi edilenlerin oranı %26, hedef dozun en az %50'sini alanların oranı %56'dır. Hastalara hedef β -bloker dozunun verilememesinin başta gelen nedeni hipotansiyon ve yorgunluk olarak bildirilmiştir. Çalışmanın plasebo grubundaki hastaların β -bloker dozları β -blokerlerle ilgili çalışmalarda kullanılan dozlardan düşük olduğu ancak "survey" çalışmaları ile benzer bulunup bu ilaçların klinik çalışmalarından ziyade klinik uygulamalarını daha çok yansıttığı görülmektedir. β -blokerler tedavisini tolere edilebilen en yüksek dozuna çıkarmak gereklidir. Ancak günlük pratikte hipotansiyon ve diğer yan etkilerden dolayı β -

blokerlerle kalp hızını 70/dk altına çekmek önemli bir hasta grubunda mümkün olamamaktadır (92).

Tedavi öncesi kalp hızlarına göre hastalar değerlendirildiğinde yüksek kalp hızının son noktaları etkilediği görülmüştür. Tedavi öncesi en yüksek kalp hızı olan grup (≥ 87 /dk) en düşük kalp hızı olan grup ($70 \leq 72$) ile karşılaştırıldığında sonlanım noktaları iki kat fazla gözlenmiştir. Her 5/dk kalp hızı artışı ile sonlanım noktası riski %16 artmış görülmektedir. Aynı zamanda tedavi öncesi kalp hızı ile ivabradin tedavisi ile kalp hızını azaltma oranları arasında ilişki bulunmuştur. Bazal kalp hızı en yüksek olan grupta (≥ 87 /dk) tedavi boyunca kalp hızı düşüşü en fazla olmuştur. Aynı zamanda bu grupta relatif risk azalması plasebo ile karşılaştırıldığında daha fazla görülmüştür.

Bütün bu bulgular ışığında kalp hızı ≥ 70 /dk olan sinüs ritmindeki semptomatik kalp yetersizliği hastalarında kalp hızının sonlanım noktaları ile bağlantısı açıkça gösterilmiş ve bu risk artışı ivabradin tedavisi ile anlamlı olarak azalmıştır. Tedavi öncesi kalp hızı ne kadar yüksek ise ivabradinin kalp hızına olan etkisi o denli fazla ortaya çıkmakta ve ivabradin kalp hızını daha fazla azaltmaktadır. *SHIFT* çalışmasında ivabradin grubundaki hastaların %70'inde 70/dk istirahat kalp hızına bir aylık tedavi sonunda ulaşılmıştır. İlacın etkinliği sinoatriyal noddaki *If* kanallarının açık olduğu, yani kalp hızının yüksek olduğu hastalarda daha fazla ortaya çıkmıştır. İlacın bilinen farmakolojisi nedeniyle ilacın kalp hızına bağlı etkinliği çalışma öncesinde de beklenen bir sonuçtur.

Kalp yetersizliği hastalarında temel tedavi β -blokerlerdir. Bu ilaçlar kalp hızını azaltmaktadır ve bu da kalp yetersizliği hastalarında β -blokerlerin klinik etkinliğinin bir parçasını oluşturmaktadır. β -blokerlerle yapılan CIBIS II, MERİT-HF ve COMET çalışmalarında toplam NYHA II-IV olan 10000 hastanın retrospektif olarak subanalizleri değerlendirildiğinde kalp hızının sonlanım noktalarına etkisi gösterilmiştir (93, 94, 95). Bununla birlikte bu çalışmalarda β -blokerin kalp hızı azaltıcı etkisi yanında antiaritmik etkinlik, β adrenerjik sinyal yolu ile gelişen apoptozisin inhibisyonu, β -adrenerjik sinyalin azaltılması ile kontraksiyon disregülasyonu gibi diğer önemli etkileri birbirinden ayrı değerlendirilememektedir (96).

İvabradinin miyokard ve kan damarlarına etkisi olmadığından izole olarak kalp hızı azaltılmasının kalp yetersizliği hastalarındaki etkisi bu çalışma ile açıkça gösterilmektedir. *SHIFT* çalışması ve diğer analizleri ivabradin ile kalp hızı azaltılmasının kalp yetersizliği hastalarında klinik olayı azalttığını ve kalp hızının kalp yetersizliğinde bir risk faktörü olduğunu açıkça göstermektedir. BEATIFUL ve *SHIFT* çalışmaları net olarak ortaya koymuştur ki kalp yetersizliği hastalarında yüksek kalp hızı prognozu olumsuz etkilemektedir.

Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, ICD ve CRT bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yaşlı hasta grubunun oranı çalışma sonunda düşük bulunmuştur. Bu nedenle çalışma sonuçları kronik kalp yetersizliği olan tüm hasta popülasyonuna genellenemez. Ayrıca hastalar β -blokerler dahil kılavuzlarda belirtilen diğer ilaçları aldığından diğer ilaçlar yok sayılarak ivabradinin rölatif etkinliği veya β -bloker tedavinin ivabradin ile değiştirilmesi gibi sonuçlar çıkarılması bu çalışmaların sonuçları ile doğru olmaz. Bu çalışmaların bulguları ancak kalp hızı 70 ve üzeri olan, kalp yetersizliği tanısı ile takip edilen ve β -bloker yüksek dozlarını tolere edemeyen belirli bir grup hastanın normal klinik tedavisine ivabradin eklenmesinin yararlarını gösterebilir. İvabradin ile kalp hızının azaltılmasının kalp yetersizliği klinik sonuçlarını iyileştirdiği ve kalp yetersizliği patofizyolojisinde kalp hızının rolünün önemi açıkça gösterilmiştir. Bununla beraber *SHIFT* çalışması, kalp yetersizliği hastalarının uzun süreli tedavilerinde kalp hızı ile ilgili olarak hedeflenecek bir kalp hızı değeri (<70/dk) fikrinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (97)

Akut kalp yetersizliği tablosunda ise inotropik bir ajan olan dobutamin miyokardiyal β_1 adrenerjik reseptörleri stimüle ederek kontraktiletiyi arttırmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Taşikardi gelişimi dobutamin kullanımını sınırlayabilmektedir. Ancak, çoğu zaman eşlik eden düşük “output” ve hipoperfüzyon nedeni ile bu olgularda dobutamin kesilmesi ve doz azaltılması mümkün olamamaktadır. Benzer durumdaki iskemik kardiyomiyopatisi olan akciğer ödemindeki bir akut kalp yetersizliği hastasında β -bloker ve amiodaron tedavisine ilaveten, dobutamine bağlı taşikardiyi kırmak için ivabradin kullanımı bildirilmiştir. Bu olguda kalp hızı ivabradin ile %34 oranında azalmış, kardiyak indeks ise azalmamış hatta artmıştır (99).

Dekompanse kalp yetersizliği tablosu ile başvuran, diüretik tedavisine yanıt alınamayan ve hipotansiyondan dolayı β -bloker verilemeyen taşikardik hastalarda, kan basıncını düşürmeksizin ve kontraktiliteye negatif etki yapmaksızın saf kalp hızı yavaşlatıcı ajan olarak ivabradin kullanılabilir. Ayrıca negatif inotropik etkisi ve proaritmik etkisi olmayan ivabradinin iskemiye bağlı ventriküler fibrilasyon eşığini, bölgesel myokardiyal kan akımını arttırarak ve kardiyomiyositleri koruyarak yükselttiği belirtilmiştir (98).

Kalp yetersizliğinde şu an, yaşam süresini uzatan ancak yaşam kalitesine etkisi daha az olan β -bloker gibi ilaçlar ve yaşam kalitesine etkisi nedeniyle kullandığımız ancak surveyi etkilemeyen diüretikler gibi ilaçları dengeli bir şekilde kullanarak tedaviyi yönlendirmeye çalışmaktayız. Elimizdeki kısıtlı tedavi seçeneklerine yeni bir ajanın katılması ve bu ajanla yapılan çalışmaların şu anki sonuçları ümit vadetmektedir. Ancak yaşam kalitesi ve mortalite üzerine etkilerinin tam anlamıyla değerlendirilebilmesi için daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerektiği açıktır. Sorgulanması gereken noktalardan biri de; kalp yetersizliği tedavisi alan hastaların hangilerinde hedef kalp hızı değerine ulaşmak için β -bloker dozunun arttırılmasındansa tedaviye ivabradin eklenmesinin daha yararlı olacağıdır (97).

şu anki güncel kılavuzlarda ivabradin ile ilgili tedavi önerileri bulunmamakla birlikte *SHIFT* başta olmak üzere, diğer yeni çalışmaların sonuçlarının kalp yetersizliği tedavisi ve kılavuzlarını etkileceği açıkça görölmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sinüs nodu If kanal inhibisyonu ile kalp hızını azaltan ivabradinin, dobutamin uygulanan akut kalp yetersizliği olgularında dobutamine bağlı gelişen kalp hızı artışı üzerine etkisini karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla çalışma planlandı. Pozitif inotrop desteği gereken akut kalp yetersizliği hastalarında ivabradin kullanımının pozitif inotrop ajanların neden olduğu pozitif kronotropik cevap üzerine etkisi değerlendirmek amacıyla 24 Aralık 2010 tarihli 307 karar sayılı etik kurul onayı alınarak çalışma başlatıldı. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, tek merkezde yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onamları alındı.

Çalışmaya akut dekompanse kalp yetersizliği (istirahatte nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk, ortopne ve PND semptomları olan, pulmoner konjesyon ve sıvı retansiyonu ile periferik hipoperfüzyon bulguları olan) nedeni ile kliniğimize yatırılan, fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV ve ekokardiyografide LVEF < %35 tespit edilen, optimal oksijen, diüretik (IV furosemid) ve vazodilatatör (IV nitrat) tedaviye yeterince yanıt alınamayıp pozitif inotropik destek ihtiyaçları nedeni ile dobutamin infüzyonu uygulanacak olgular dahil edildi. Tüm hastalardan kalp yetersizliği kılavuzlarında önerildiği ve kalp yetersizlikli olgularda rutin klinik değerlendirme amacıyla bakılması gerektiği şekliyle, tam kan sayımı, EKG, kan şekeri, kan üre azotu (BUN) , kreatinin, serum elektrolitleri ve kardiyak enzim (troponin, CK-MBmass), proBNP düzeylerine bakıldı. Tüm hastaların 2 boyutlu transtorasik EKO ile apikal dört boşluk görüntülemeyen”modifiye Simpson“ yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü ve formal ekokardiyografik ölçümlerine bakıldı.

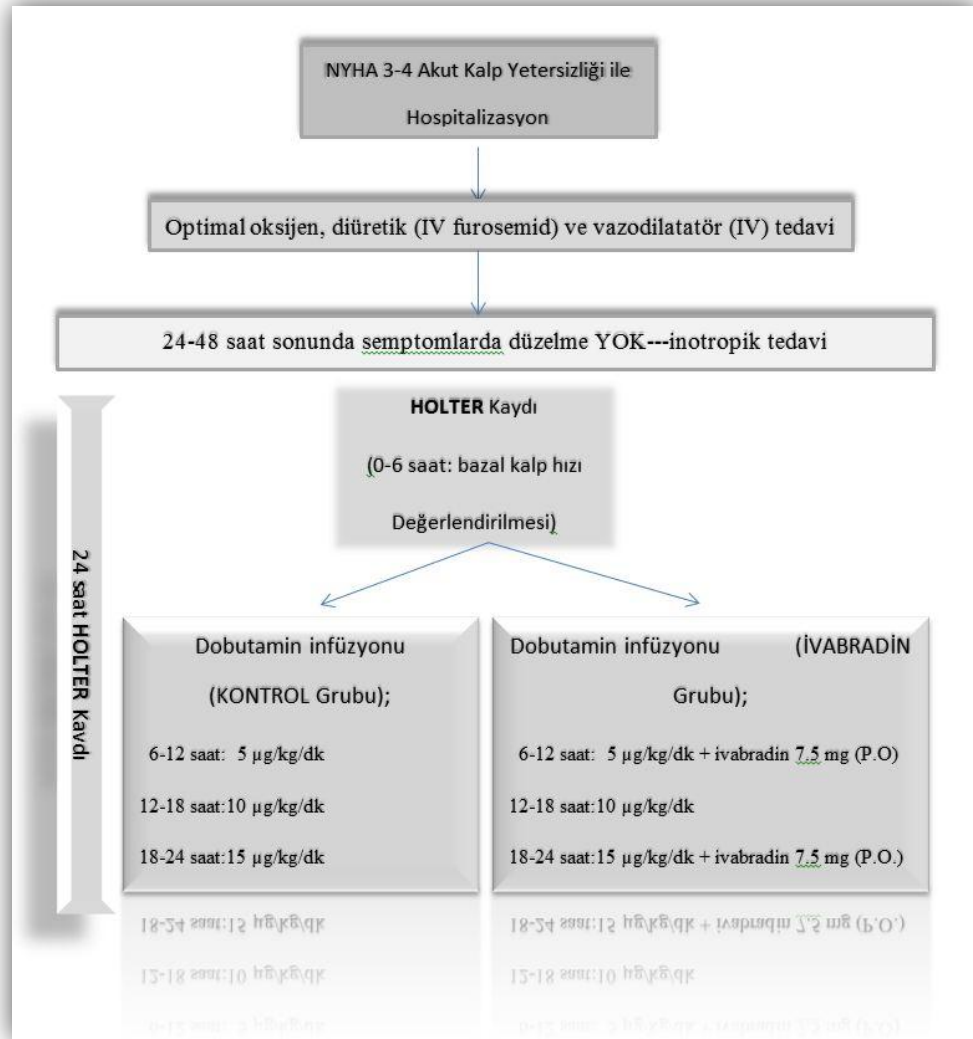
Geçirilmiş MI öyküsü olan ve/veya EKG’de eski enfarktüse ait bulgu saptanan ve/veya daha önce yapılan koroner anjiyografide >%50 darlığa neden olan lezyon/lezyonlar tespit edilen hastaların kalp yetersizliğinin iskemik etyolojiye bağlı olduğu düşünüldü. Bu kriterleri karşılayamayan olgular; iskemik kalp yetersizliği, karşılamayan olgular ise iskemik olmayan kalp yetersizliği olarak değerlendirildi.

Atriyal fibrilasyon/flutter, akut MI, unstabil angina, bradikardi (kalp hızının≤60/dk),kardiyojenik şok, şiddetli hipotansiyon (<90/50 mmHg), şiddetli hepatik yetersizlik, hasta sinüs sendromu, 2. ve 3. Derece AV blok, gebelik ve

laktasyon bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tipik göğüs ağrısıyla beraber, EKG’de dinamik ST-T dalga değişikliği olan ve kardiyak enzim düzeyleri hastaneye kabul sırasında 5 kattan fazla bulunarak Akut Koroner Sendrom tanısı alan olgular çalışma dışı tutuldu.β bloker tedavi almayan hastalar ve ya β bloker tedavisi en az 96 saat kesilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm olgulardan oksijen, diüretik ve intravenöz vazodilatör ile optimal standart farmakolojik tedavi verilmesi sırasında 6 saatlik holter kayıtları alındı. Hastaların tümüne 6 saatlik holter kaydı ile bazal kalp hızı değerlendirilmesi sonrasında 5 µg/kg/dk dozunda dobutamin infüzyonu başlandı ve her 6 saatte 5 µg/kg/dk doz artışı ile 15 µg/kg/dk dozuna çıkıldı. 18 saat dobutamin infüzyonu verilen hastaların holter kaydına devam edilerek; holter ile toplam 24 saat boyunca kalp hızı değerlendirildi.

Hastalar karşılaştırılmak üzere randomize şekilde iki gruba ayrıldı. Randomize edilen ilk gruba holter ile 6 saatlik bazal kalp hızı değerlendirilmesini takiben daha önce belirtilen standart dobutamin infüzyon protokolü uygulanarak holter kayıtları alındı (bu grup yazının devamında “kontrol grubu” olarak anılacaktır). İvabradinin etkisini değerlendirmek amacıyla randomize edilen diğer gruba ise; holter ile 6 saatlik bazal kalp hızı değerlendirilmesini takiben daha önce belirtilen dobutamin infüzyon protokolü başlanması anında ivabradin 7.5 mg (Coralan®) b.i.d. ilk dozu verildi (Bu grup yazının devamında “ivabradin grubu” olarak anılacaktır). Standart tedavi protokolü uygulanması sırasında holter kayıtları alındı. Her iki grubun 24 saatlik holter kayıtları alınarak değerlendirildi.



Şekil 3.1 Çalışma Dizayını.

“*Spiderview Holter monitor*” cihazı ile 3 kanallı holter kayıtları alındı. Holter verilerinin analizi ise “*ELA Medical EasyScope v3.00*” yazılımı ile yapıldı. 24 saatlik holter kayıtları *ELA Medical EasyScope v3.00* yazılımı ile analiz edilerek saatlik ortalama kalp hızı saptandı. Ardından çalışma protokolünün her 6 saatlik bölümü için saatlik elde edilen kalp hızlarının değerleri bulunarak istatistiksel olarak analiz edildi.

Tedavinin 6 saatlik her bölümünden elde edilen ortalama kalp hızı artışları (atım /dk) ve artış oranları tespit edilerek istatistiksel olarak analiz edildi. Elde edilen sonuçlar kalp hızı değişimi için atım/dk, kalp hızı artış oranı için ise yüzde % olarak belirtildi.

Sayısal değerler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler yüzde (%) olarak verildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler ki-kare testi ile normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t-testi ile normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma *PASW Statistics 18.0* ve *Sigma Stat 3.5*'de değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler için *Shapiro Wilk* normallik testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler için bağımlı, bağımsız örneklerde *t testi*, *İki yönlü Varyans analiz* ve *Tukey Çoklu karşılaştırma* testleri yapılmıştır. Belirtici istatistik olarak ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için *Mann Whitney U testi* (medyan %25_%75), *Wilcoxon Signed Ranks Test*, *Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks testi* ve Çoklu karşılaştırma testi için *Student-Newman-Keuls Method* yöntemi kullanılmıştır. Belirtici istatistik olarak medyan %25_%75 şeklinde verilmiştir. Kategorik değişkenler için *Pearson Exact kıkare testi*, *Fisher Exact test* ve *Continuity Correction kıkare* testleri kullanılmıştır. kategorik değişkenler yüzde (%) olarak verilmiştir.

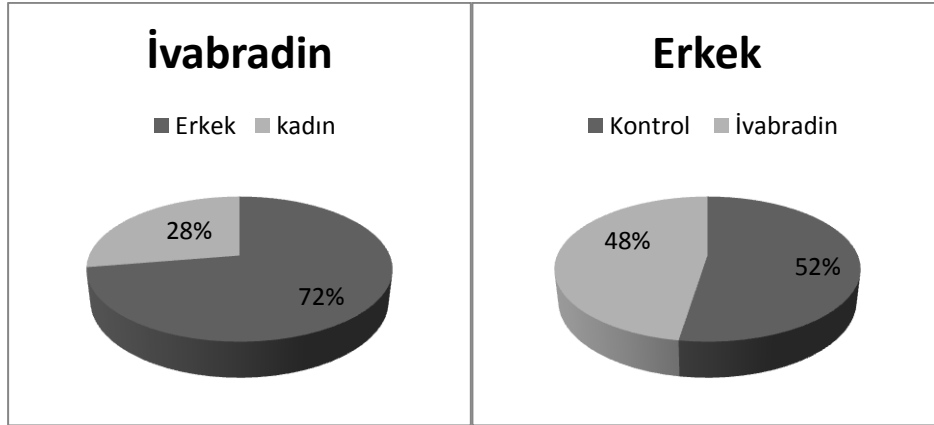
4.BULGULAR

Çalışmamıza; ekokardiyografide LVEF % 35 ve altında, EKG’de sinüs ritmi tespit edilen, NYHA sınıf III-IV akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalardan, standart tedaviye ilave olarak dobutamin infüzyonu uygulanması planlanan olgularla, standart tedaviye ilave olarak dobutamin infüzyonu ile birlikte ivabradin tedavisi alan 58 vaka karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. 58 vakaya dobutamin infüzyonu verilmesi planlanarak, *kontrol grubu* (n=29) ve *ivabradin grubu* (n=29) olarak randomize edildi.

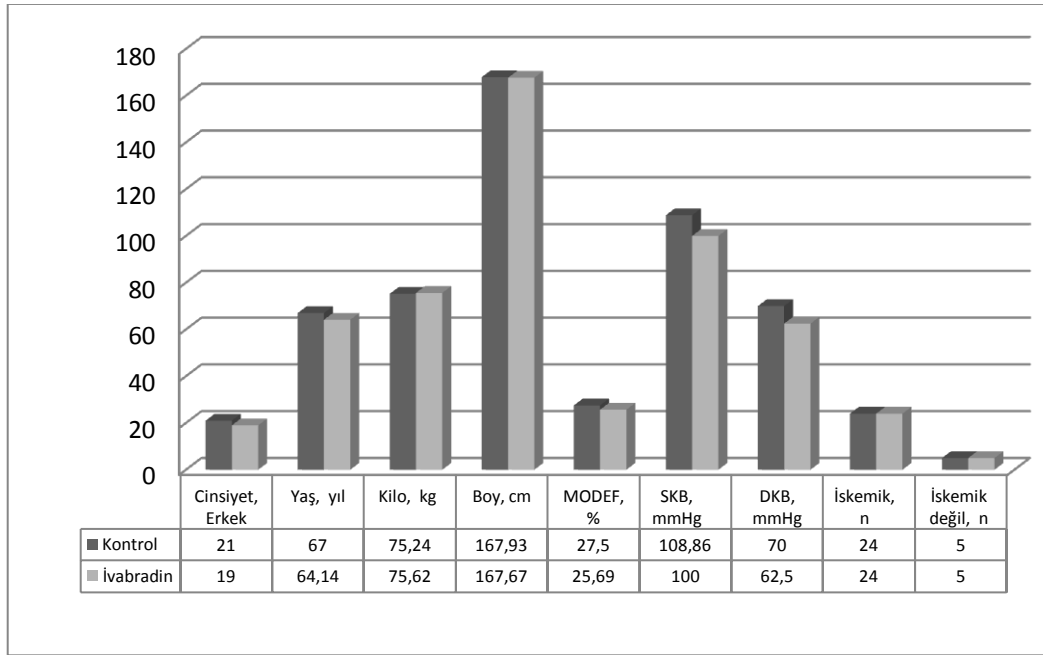
Çalışmaya toplam 58 hasta dahil edildi. Bunların 18’i kadın, 40’ı erkekti. Yaş ortalaması 65.57 ± 10.54 yıl olarak saptandı. Demografik bulgular, eşlik eden hastalıklar, kalp yetersizliği etyolojisi, sistolik (SKB) ve diastolik (DKB) kan basınçları gibi hemodinamik bulgular, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve hastaların kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde kontrol ve ivabradin grupları arasında anlamlı fark bulunamadı. Bu bulgular tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Demografik bulgular ve hemodinamik bulguları gösteren tablo ve istatistiksel analiz sonuçları.

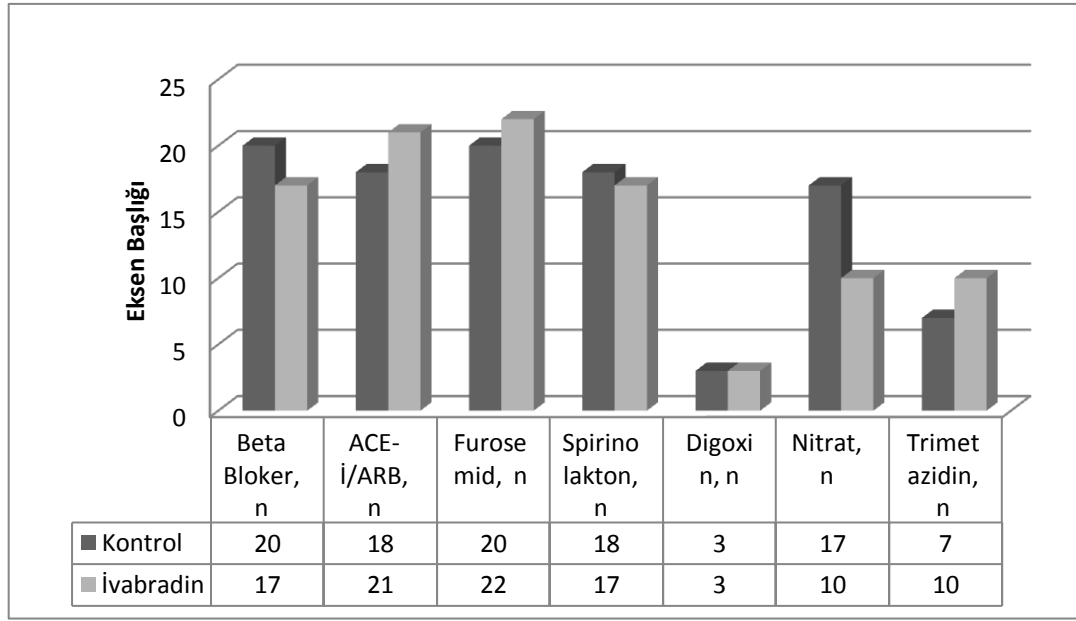
GENEL ÖZELLİKLER	KONTROL (n=29)	İVABRADİN (n=29)	p
Cinsiyet, Erkek (%)	21 (72.4)	19 (65.5)	0.777
Yaş, yıl	67.00±12.25	64.14±8.48	0.076
Kilo, kg	75.24±16.25	75.62±19.24	0.815
Boy, cm	167.93±7.57	167.67±8.12	0.904
DM, n (%)	13 (44.8)	17 (58.6)	0.431
HT, n (%)	23 (79.3)	21 (72.4)	0.759
Sigara, n (%)	8 (27.6)	7 (24.1)	1.00
Hiperlipidemi, n (%)	9 (31.0)	12 (41.4)	0.581
Heredite, n (%)	3 (10.3)	4 (13.8)	1.00
Beta Bloker. n (%)	20 (69.0)	17 (58.6)	0.585
ACE-İ/ARB, n (%)	18 (62.1)	21 (72.4)	0.576
Nitrat, n (%)	17 (58.6)	10 (34.5)	0.114
Trimetazidin, n (%)	7 (24.1)	10 (34.5)	0.464
Furosemid, n (%)	20 (69.0)	22 (75.9)	0.769
Spirinolakton, n (%)	18 (62.1)	17 (58.6)	1.00
Digoksin, n (%)	3 (10.3)	3 (10.3)	1.00
Etyoloji			
İskemik, n (%)	24 (82.8)	24 (82.8)	1.00
İskemik değil, n (%)	5 (17.2)	5 (17.2)	1.00
SKB, mmHg	108.86±17.7	106.69±28.8	0.680
DKB, mmHg	67.76±10.1	67.41±11.6	0.659
LVEF, %	27.52±5.31	25.69±5.95	0.222



Şekil 4.1 Cinsiyet açısından gruplar değerlendirildiğinde oluşan grafik.



Şekil 4.2 Demografik ve hemodinamik bulgular ve etyoloji değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.



Şekil 4.3 Hastaların kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Hastaların laboratuvar bulguları incelendi. Dobutamin infüzyon tedavisi öncesi ve sonrasındaki laboratuvar sonuçları toplanarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Laboratuvar bulguları kontrol ve ivabradin grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularındaki değişikliğin değerlendirilmesi için istatistiksel analiz yapıldı. Dobutamin infüzyonu sonrasında *pro-BNP*, *hsCRP*, *AST*, *ALT* değerlendirildiğinde her iki grupta da istatistiksel anlamlı azalma gözlenirken; *LVEF*, 6 dk yürüme testinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi. Yine tedavi öncesi ve sonrası sonuçları incelendiğinde troponin-I değerinin kontrol grubunda istatistiksel anlamlı azalış gözlenirken ($p=0.048$), ivabradin grubunda istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,829$). Laboratuvar bulguları, *LVEF* ve 6 dk yürüme testinin gruplar arası istatistiksel bulguları tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Laboratuvar bulgularının, LVEF ve 6 dk.yürüme testinin tedavi öncesi ve sonrası sonuçları ve istatistiksel bulguları.

ORTALAMA	KONTROL			İVABRADİN			P*
	Öncesi	Sonrası	P	Öncesi	Sonrası	P	
LVEF, %	27.52±5.31	28.41±4.90	<u>0.014</u>	25.69±5.95	26.48±5.38	<u>0.013</u>	0.222 0.159
6 dk. Yürüme Testi, metre	106.0±51.0	166.7±52.3	<u>0.00</u>	123.58±79.1	195.00±96.1	<u>0.0</u>	0.406 0.249
pro-BNP, pg/ml	6964.3±6806.6	3777.1±2652.8	<u>0.048</u>	7145.4±7634.9	4312.8±5724.0	<u>0.0</u>	0.930 0.686
hsCRP, mg/l	40.55±53.1	37.97±54.3	0.675	34.48±56.9	34.37±46.9	0.866	0.637 0.925
TROPONİN-I, ng/ml	0.28±0.5	0.16±0.2	<u>0.048</u>	0.21±0.4	0.20±0.3	0.829	0.528 0.648
CK_MB KÜTLE, ng/ml	1.91±2.6	1.56±1.9	0.381	1.91±1.8	1.81±1.5	0.619	0.996 0.588
MİYOglobİN, ng/ml	110.40±79.7	96.11±38.8	0.208	97.91±58.3	108.09±85.5	0.787	0.499 0.495
HbG, g/dl	12.71±1.94	12.72±1.67	0.955	12.87±2.16	13.00±1.64	0.483	0.765 0.508
WBC, 1/u l	8640.34±3303.8	8182.76±2931.8	0.132	8666.21±2907.0	8827.24±3161.8	0.803	0.975 0.424
PLT, 1/u l	223.55±68.71	209.62±70.31	0.109	244.34±90.97	247.69±86.21	0.608	0.330 0.071
Na, mm ol / L	139.41±4.27	137.59±5.12	0.073	139.41±3.63	137.38±5.38	0.085	1.00 0.88
K, mm ol / L	4.69±0.65	4.71±0.48	0.893	4.63±0.67	4.68±0.53	0.709	0.723 0.780
KREA, mg/dl	1.26±0.50	1.32±0.71	0.509	1.25±0.72	1.32±0.63	0.107	0.405 0.882
BUN, mg/ dl	35.56±20.6	34.56±20.89	0.803	29.60±16.36	31.68±14.60	0.452	0.247 0.957
AST, u/l	35.21±17.2	27.21±14.0	<u>0.007</u>	27.34±10.1	23.52±7.8	<u>0.026</u>	0.148 0.538
ALT, u/l	28.48±17.8	21.45±12.5	<u>0.021</u>	24.97±11.7	19.90±7.4	<u>0.007</u>	0.882 0.882
SKB, mmHg	108.86±17.7	114.48±20.1	0.08	106.69±28.8	115.86±19.1	0.051	0.681 0.624
DKB, mmHg	67.76±10.1	67.41±10.23	0.625	67.41±11.6	67.59±9.5	0.935	0.660 0.841
Trigliserid, mg/dl	121.8±48.7	-	-	130.6±52.9	-	-	0.528 -
LDL, mg/dl	98.2±30.6	-	-	95.9±31.5	-	-	0.652 -
HDL, mg/dl	36.0±8.8	-	-	38.2±8.8	-	-	0.272 -

* Sırasıyla tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçların kontrol ve ivabradin grupları arasında karşılaştırılması p değerleri gösterilmiştir.

Hastaların holter kayıtları değerlendirilerek dobutamin infüzyonu süresince aritmi açısından değerlendirildi. Dobutamin infüzyonunun devam ettiği 18 saatlik holter kaydı incelendiğinde; kontrol grubunda 14 vakada, ivabradin grubunda 9 vakada ventriküler run; kontrol grubunda 5 vakada, ivabradin grubunda 5 vakada nonsustained ventriküler taşikardi gözlemlendi. Tüm hastalar aritmiler (ventriküler prematür kontraksiyon (VPC), ventriküler couplet (VCouplet), ventriküler run (Vrun), supraventriküler prematür kontraksiyon (SVPC), nonsustained ventriküler taşikardi (NSVT)) açısından incelendi. 24 saatlik aritmi atak sayıları incelendiğinde kontrol ve ivabradin tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Aritmilerin istatistiksel analizi tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3 Dobutamin infüzyonu süresince aritmi atak sayıları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi.

Atak sayısı/18 saat	Kontrol	İvabradin	P
VPC/18 saat	905.0 (228.5_1966.0)	833.0	0.791
Couplet/18 saat	11.0 (2.0_17.0)	2.0 (2.0_16.5)	0.216
VRun/18 saat	2.0 (0.0_5.5)	1.0 (0.0_4.0)	0.662
SVPC/18 saat	61.0 (29.0_168.5)	74.0 (32.0_168.5)	0.675
NSVT/18 saat	0.0 (0.0_2.0)	0.0 (0.0_1.0)	0.497

Dobutamin öncesi, dobutamin 5 µg/kg/dk, dobutamin 10 µg/kg/dk ve dobutamin 15 µg/kg/dk infüzyon dozlarındaki kalp hızları bulunarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Kontrol ve ivabradin grupları arasındaki fark incelendiğinde dobutamin 10 µg/kg/dk ve dobutamin 15 µg/kg/dk infüzyon dozlarındaki kalp hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.00$). Her iki grupta kalp hızı değişimi iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. İki yönlü varyans analizi ile değerlendirildiğinde kontrol grubundaki kalp hızı değişiminin istatistiksel anlamlı fark saptanırken ($p<0.001$), ivabradin grubunda ise anlamlı fark saptanmadı (0.439). Kontrol grubu ve ivabradin grubundaki her tedavi aşaması (dobutamin infüzyon dozuna göre belirlenen) grup içinde birbiri ile karşılaştırılmıştır. Post hoc analizleri ile gruplar değerlendirildiğinde

dobutamin öncesi ile dobutamin 5 µg/kg/dk ($p=0.001$), dobutamin öncesi ile dobutamin 10 µg/kg/dk ($p=0.00$), dobutamin öncesi ile dobutamin 15 µg/kg/dk ($p=0.00$), dobutamin 5 µg/kg/dk ile dobutamin 10 µg/kg/dk ($p=0.006$), dobutamin 5 µg/kg/dk ile dobutamin 15 µg/kg/dk ($p=0.00$) infüzyon dozlarındaki kalp hızları karşılaştırıldığında kontrol grubunda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiş, ivabradin grubunda ise istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Dobutamin 15 µg/kg/dk ile dobutamin 10 µg/kg/dk infüzyon dozlarındaki kalp hızları arasında kontrol ve ivabradin grubunda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgular kalp hızlarının karşılaştırıldığı tablo 4.4 ve şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Her tedavi aşaması için ortalama kalp hızlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

	Kontrol	İvabradin	P
Dobutamin öncesi	81.93±11.7	82.14±17.3	0.958
Dobutamin 5 µg/kg/dk	90.34±16.6*	82.48±15.7	0.069
Dobutamin 10 µg/kg/dk	97.76±14.8†, ¥	85.10±14.9	0.002
Dobutamin 15 µg/kg/dk	101.72±16.9 ε, □	83.55±12.4	0.00

* Dobutamin öncesi ile karşılaştırıldığında $p=0.001$.

† Dobutamin öncesi ile karşılaştırıldığında $p=0.00$.

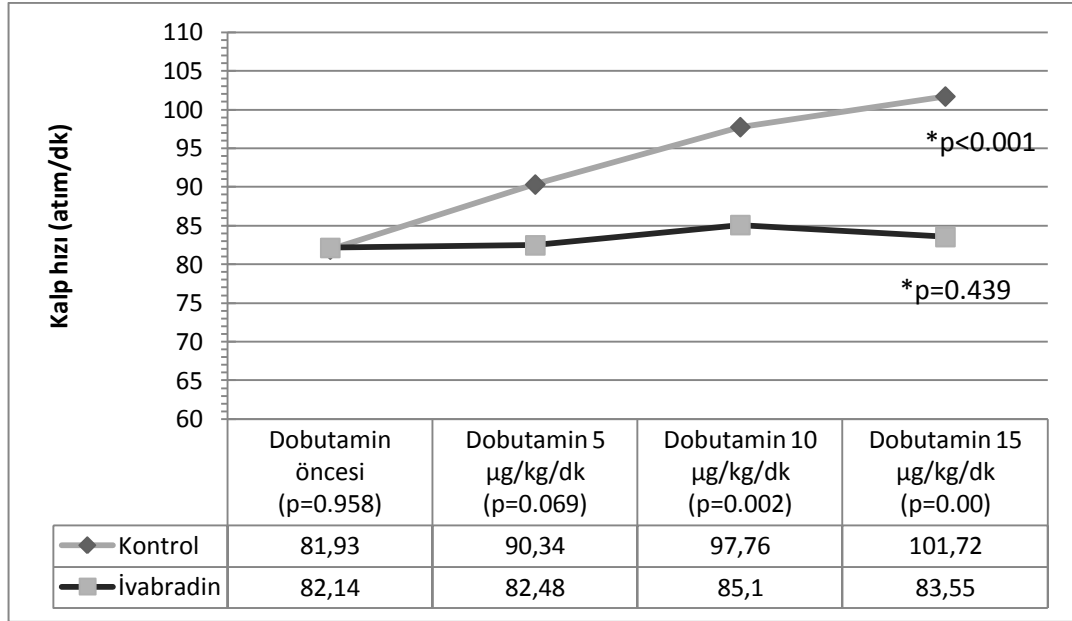
¥ Dobutamin 5 µg/kg/dk infüzyon dozu verilen grup ile karşılaştırıldığında $p=0.006$.

ε Dobutamin öncesi grup ile karşılaştırıldığında $p=0.00$.

□ Dobutamin 5 µg/kg/dk infüzyon dozu verilen grup ile karşılaştırıldığında $p=0.00$.

Hastaların 24 saatlik kalp hızı ortalaması bulunarak kontrol ve ivabradin grupları karşılaştırıldı. Kontrol grubunun 24 saatlik ortalaması 92.94±13.3, ivabradin grubunun 24 saatlik ortalaması 83.32±13.7 olarak tespit edildi. İki grubun 24 saatlik kalp hızları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0.009$)

Kontrol ve ivabradin grupları için dobutamin infüzyon dozuna göre belirlenen her tedavi aşamasındaki kalp hızı değişimi (atım/dk) ve kalp hızı artış oranı (%) istatistiksel olarak hesaplanarak analiz edilmiştir. Kalp hızı değişimi (atım/dk) ve kalp hızı artış oranı (%) verileri her tedavi aşaması için ayrıca değerlendirildi tablo 4.5-4.6 ve şekil 4.5-4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.4 Ortalama kalp hızına göre tedavi aşamalarındaki değişim (atım/dk).

* Her iki grupta kalp hızı değişimi iki yönlü varyans analizi ile grup içerisinde değerlendirilmesi

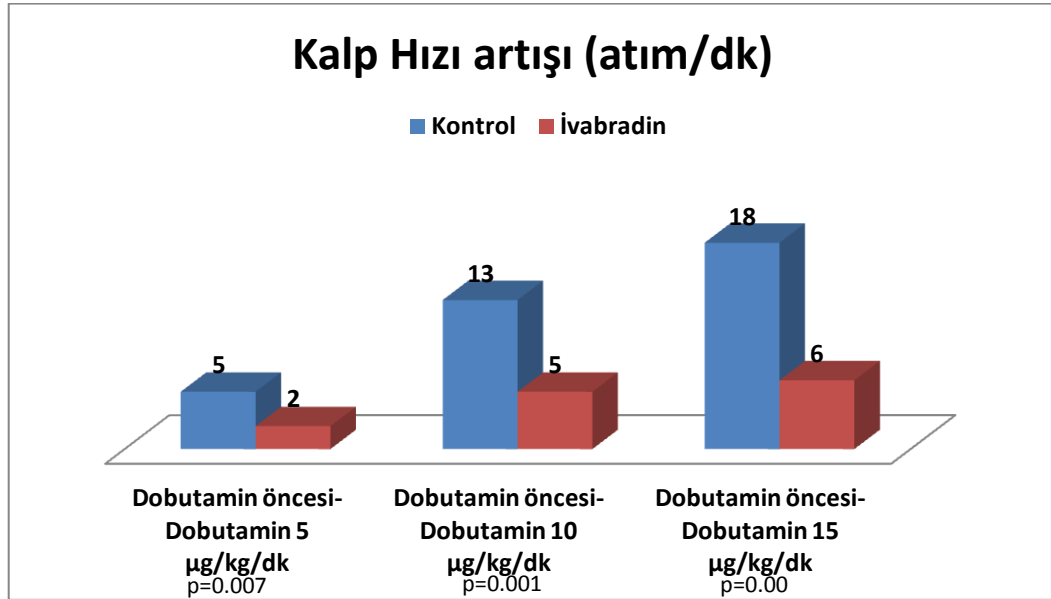
** Hastaların 24 saatlik kalp hızı ortalamaları gruplar arası karşılaştırıldığında p=0.009

Tablo 4.5 Kalp hızı değişimi (atım/dk) ve istatistiksel sonucu.

*	Kontrol	İvabradin	p
	Kalp Hızı Değişimi (atım/dk)	Kalp Hızı Değişimi (atım/dk)	
FAZ 1-FAZ 2	5.0 (1.5_12.5)	2.0 (-6.0_6.5)	0.007
FAZ 1-FAZ 3	13.0 (7.5_23.0)	5.0 (-10.0_14.0)	0.001
FAZ 1-FAZ 4	18.0 (13.5_26.5)	6.0 (-11.5_10.5)	0.00
FAZ 2-FAZ 3	8.0 (2.0_12.5)	1.0 (-4.0_7.5)	0.010
FAZ 2-FAZ 4	11.0 (1.0_19.0)	1.0 (-8.0_9.0)	0.003
FAZ 3-FAZ 4	5.0 (-1.0_8.0)	-2.0 (-4.5_3.0)	0.006

* FAZ 1: Dobutamin öncesi
FAZ 2: Dobutamin infüzyonu (5 µg/kg/dk)

FAZ 3: Dobutamin infüzyonu (10 µg/kg/dk)
FAZ 4: Dobutamin infüzyonu (15 µg/kg/dk)

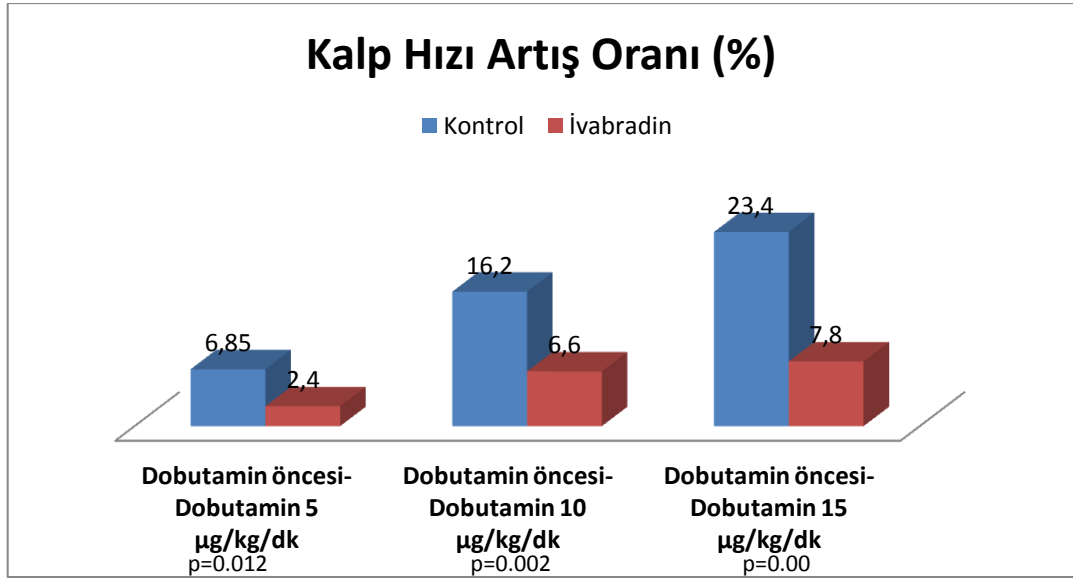


Şekil 4.5 Kalp hızı değişiminin (atım/dk) grafiksel karşılaştırması.

Tablo 4.6 Kalp hız artış oranı (%) ve istatistiksel sonucu.

*	Kontrol Kalp Hızı Artış Oranı (%)	İvabradin Kalp Hızı Artış Oranı (%)	P
FAZ 1-FAZ 2	6.85 (1.72_15.0)	2.4 (-6.4_8.8)	0.012
FAZ 1-FAZ 3	16.2 (9.1_25.8)	6.6 (-10.3_17.7)	0.002
FAZ 1-FAZ 4	23.4 (15.2_31.1)	7.8 (-12.7_16.4)	0.00
FAZ 2-FAZ 3	8.2 (2.3_13.7)	1.3 (-3.8_9.3)	0.030
FAZ 2-FAZ 4	12.8 (4.5_22.8)	1.3 (-7.7_13.9)	0.010
FAZ 3-FAZ 4	4.6 (-0.87_9.0)	-2.4 (-4.1_2.9)	0.010

* FAZ 1: Dobutamin öncesi
FAZ 2: Dobutamin infüzyonu (5 µg/kg/dk)
FAZ 3: Dobutamin infüzyonu (10 µg/kg/dk)
FAZ 4: Dobutamin infüzyonu (15 µg/kg/dk)



Şekil 4.6 Kalp hızı artış oranının (%) grafiksel karşılaştırması.

Kontrol grubundaki 6 vaka, ivabradin grubundaki 2 vaka çarpıntı tarifledi. Kontrol grubundaki 3 vakanın ve ivabradin grubundaki 4 vakanın bulantı şikayeti oldu. Her iki gruptan birer hastada ise bulantı ile birlikte kusma gözlemlendi. Her iki gruptaki şikayetler holter kaydının 16. saatinden sonra gözlemlendi ve dobutaminin yüksek dozları nedeniyle oluştuğu düşünüldü. Bu şikayetleri tarifleyen hastaların takiplerinde ivabradin grubundaki bir vakada radyal arter embolisi ve kontrol grubundaki bir hastada pulmoner emboli geliştiği gözlemlendi. Hastalar uygun şekilde tedavi edildi. Kontrol grubunda 5 ve ivabradin grubunda ise 4 hastada dobutamin infüzyonu ile ilişkilendirilebilecek baş ağrısı şikayeti gelişti. Çalışma sırasında yan etki profili açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi.

Kalp yetersizliği etyolojileri değerlendirildiğinde 48 hastada iskemik etyoloji nedeniyle kalp yetersizliği olduğu görülürken, 10 hastada iskemik olmayan etyolojiye bağlı kalp yetersizliği tespit edildi. İskemik olmayan etyolojideki 10 hastanın 5'i kontrol grubunda, 5'i ise ivabradin grubundaydı. Gruplar arasında etyolojik açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Kalp yetersizliği; tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan, tekrarlayan hastane yatışlarına neden olan ve olumsuz prognoz ile ilişkili bir sendromlar bütünüdür. Pozitif inotropik ajanların, miyokardiyal kontraktilite ve kardiyak debiyi arttırırken, kalp hızı, miyokardiyal oksijen tüketimi ve enerji ihtiyacını arttırdıkları ve miyokard üzerine doğrudan toksik etkilerinin olabileceği bilinmektedir (48, 104). Ayrıca, özellikle adrenerjik agonistler olmak üzere pozitif inotropikler, miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak miyokard iskemisine ve malign aritmilere zemin hazırlayabilmektedir. Beta-agonistlerle adrenerjik reseptörlerin uzun süre uyarılması sonucunda gelişen β reseptör down-regülasyonu da bu ilaçların başka bir dezavantajını oluşturmaktadır (103).

β -bloker kalp hızını azaltmaktadır ve bu da kalp yetersizliği hastalarında β -blokerlerin klinik etkinliğinin bir parçasını oluşturmaktadır. β -blokerlerle yapılan CIBIS II, MERİT-HF ve COMET çalışmalarında toplam NYHA II-IV olan 10000 hastanın retrospektif olarak subanalizleri değerlendirildiğinde kalp hızının sonlanım noktalarına etkisi gösterilmiştir (93, 94, 95). β bloker tedavisinin AKY hastalarına başlanması önerilmez. Akut dekompanse gelişen KY hastalarında β bloker dozunun geçici olarak azaltılması ya da kesilmesi önerilir (13). β -blokerin kalp hızı azaltıcı etkisi yanında antiaritmik etkinlik, β adrenerjik sinyal yolu ile gelişen apoptozisin inhibisyonu, β -adrenerjik sinyalin azaltılması ile kontraksiyon disregülasyonu gibi diğer önemli etkileri birbirinden ayrı değerlendirilememektedir. Bu çalışmaların sonuçlarıyla, β -blokerin kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyi azaltıcı etkisi yalnızca kalp hızı azaltılmasına bağlanamaz. (96).

SHİFT çalışması ve diğer analizleri ivabradin ile kalp hızı azaltılmasının kalp yetersizliği hastalarında klinik olayı azalttığını ve kalp hızının kalp yetersizliğinde bir risk faktörü olduğunu açıkça göstermektedir. BEATİFUL ve SHİFT çalışmaları net olarak ortaya koymuştur ki kalp yetersizliği hastalarında yüksek kalp hızı prognozu olumsuz etkilemektedir. İvabradinin miyokard ve kan damarlarına etkisi olmadığından izole olarak kalp hızı azaltılmasının kalp yetersizliği hastalarındaki etkisi bu çalışma ile açıkça gösterilmektedir (91, 93).

Akut dekompanse kalp yetersizliği ile başvuran hastaların kısa dönem tedavisinde hemodinamik bozukluğu ortadan kaldırmak ve semptomları iyileştirmek

amacıyla intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir rol oynamaktadır (46). Bunlar arasında en sık kullanılanlar, β adrenerjik agonistlerdir. β adrenerjik agonistler, cAMP aracılığıyla hücre içine kalsiyum girişini ve kontraktiletiyi artırır. Bunun yanında sinüs nodu, β adrenerjik agonistler ile uyarılarak yavaş diyastolik depolarizasyon (aksiyon potansiyelinin IV. fazı) eğiminin hızlanmasına, aksiyon potansiyelleri arasındaki sürenin azalmasına ve kalp hızının artmasına yol açar. Böylelikle hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminin artmasına neden olmaktadır. Zaten akut kalp yetersizliği hastaları başvuru sırasında, hemodinamik bozukluğa bağlı karşımıza sıklıkla taşikardi ile çıkmaktadır.

Akut kalp yetersizliği hastalarında negatif inotropik etkileri ve kontraksiyon disregülasyonu gibi etkilerinden dolayı β blokerlerin kesilmesi ve ya geçici olarak azaltılması klavuzlarca önerilmektedir. Dobutamine bağlı oluşan ve miyokardiyal oksijen tüketimi artışı ile subendokardiyal iskemiye tetikleme potansiyeli olan kalp hızı artışının önlenmesi için β -bloker dışında başka tedavi alternatiflerine ihtiyaç vardır.

Sinüs nodu If kanal inhibisyonu ile kalp hızını azaltan ivabradin bu alternatiflerden biri olabilir. Ancak ivabradinin akut kalp yetersizliği hastalarında yapılan randomize çalışması henüz bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda dobutamin infüzyon ihtiyacı bulunan AKY hastalarında ivabradinin, taşikardiyi engelleyici etkisini değerlendirdik.

Dobutamin infüzyonu verilen hastaların kalp hızları değerlendirildiğinde sırasıyla kontrol grubunda dobutamin öncesi kalp hızı 81.93 ± 11.7 atım/dk, dobutamin $5 \mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon dozunda 90.34 ± 16.6 atım/dk, dobutamin $10 \mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon dozunda 97.76 ± 14.8 atım/dk, dobutamin $15 \mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon dozunda 101.72 ± 16.9 atım/dk olarak saptandı. İvabradin grubunda ise dobutamin öncesi kalp hızı 82.14 ± 187.3 atım/dk, dobutamin $5 \mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon dozunda 82.48 ± 15.7 atım/dk, dobutamin $10 \mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon dozunda 85.10 ± 15.7 atım/dk, dobutamin $15 \mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon dozunda 83.55 ± 12.4 atım/dk olarak saptandı. Dobutamin öncesi bazal kalp hızı değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. 24 saatlik ortalama kalp hızları karşılaştırıldığında kontrol grubunda 92.94 , ivabradin grubunun 83.32 ± 13.7 saptandı. Kalp hızları ortalamaları kontrol grubunda daha fazla

bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.009$).

Akut kalp yetersizliği hastalarında taşikardi gelişimi dobutamin kullanımını sınırlayabilmektedir. Eşlik eden düşük “output” ve hipoperfüzyon nedeni ile bu olgularda dobutamin kesilmesi ve doz azaltılması mümkün olamamaktadır. Literatür incelendiğinde bir olguda iskemik kardiyomyopatisi olan akciğer ödemindeki bir akut kalp yetersizliği hastasında β bloker ve amiodaron tedavisine ilaveten, dobutamine bağlı taşikardiyi kırmak için ivabradin kullanımı bildirilmiştir. Bu olguda kalp hızı ivabradin ile %34 oranında azalmış, kardiyak indeks ise azalmamış hatta artmıştır. Bizim çalışmamızda da ivabradin, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dobutamin infüzyon dozlarında dobutaminin kronotropik etkisini istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaltmıştır.

İvabradin ve kontrol grubunda tedavinin her aşaması için, grup içerisindeki kalp hızı değişimi iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Kontrol grubunda gruplar arasında fark bulundu ve artış lehine istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0.001$). İvabradin grubunun 5-10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon dozlarındaki ve dobutamin öncesi kalp hızı değerleri arasında artış görülürken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.439$). İvabradin grubunda; dobutamin 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon dozunda ortalama kalp hızı, dobutamin 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda ortalama kalp hızından daha düşük bulundu ancak yine istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Dobutaminin 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon dozlarındaki kalp hızları, dobutamin öncesi kalp hızları ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda ortalama kalp hızlarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu görülürken (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.00$, $p=0,00$); ivabradin alan grupta anlamlı fark görülmemiştir. Bu bulgular, ivabradinin dobutaminin tüm infüzyon dozlarındaki pozitif kronotropik etkisini engellediğini açıkça göstermektedir.

Dobutamin infüzyonunun başlanmadığı 6 saatlik dönemdeki kalp hızları bazal olacak şekilde; dobutaminin 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon dozlarındaki kalp hızı artışı (atım/dk), ivabradin grubunda kontrol grubuna göre sırasıyla 3.0 atım/dk, 8.0 atım/dk, 12 atım/dk daha düşük bulunmuştur. Yine dobutamin öncesi dönemdeki kalp hızları bazal olacak şekilde; dobutaminin 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon dozlarındaki kalp hızı artış oranı (%), ivabradin grubunda kontrol grubuna göre sırasıyla % 4.35, % 9.6, %25.6 daha düşük

bulunmuştur. Yine bu kalp hızı artış verileri birbiri ile karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. Kalp yetersizliği hastalarının değerlendirildiği SHIFT çalışmasının 3 ay sonundaki kalp hızı incelendiğinde ivabradin grubunda 16 atım/dk, plasebo grubunda ise 5 atım/dk olarak kalp hızında azalma gözlenmiştir.

Görece daha yüksek dobutamin dozlarında ivabradinin kalp hızı artışını engelleyici etkisi daha fazla görülmektedir. Dobutaminin neden olduğu β adrenerjik uyarıyla sinüs nodu If kanalları aktiflenir ve taşikardi gelişir. If kanal inhibisyonu ile etkisini gösteren ivabradinin etkinliği, dobutaminin daha fazla If kanal aktivasyonu yaptığı yüksek dozlarında daha fazla olacaktır. Bu bulgu ivabradinin bilinen farmakodinamik etkisini de açıklar görülmektedir. kalp hızı ≥ 70 /dk olan sinüs ritmindeki semptomatik kalp yetersizliği hastalarında SHIFT çalışmasında da kalp hızının sonlanım noktaları ile bağlantısı açıkça gösterilmiş ve bu risk artışı ivabradin tedavisi ile anlamlı olarak azalmıştır. Tedavi öncesi kalp hızı ne kadar yüksek ise ivabradinin kalp hızına olan etkisi o denli fazla ortaya çıktığı ve ivabradin kalp hızını daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamız ile benzer niteliktedir (96).

Aritmiler kalp yetersizliği hastalarında görülen ani ölümlerin %35-45'inden sorumludurlar. Kalp yetersizliği hastalarında sık görülen ventriküler erken atımlar (VPC) genellikle asemptomatiktir(106). Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon ise ani ölüm riski oluşturduklarından hem klinik tablo hemde prognoz açısından önem taşırlar. Ventriküler aritmiler mortalite için bağımsız prediktördürler. Özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile beraber olunca ani ölüm oranı artmaktadır (107, 108). Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan pozitif inotropik ajanların da aritmileri tetiklediği ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (67). Günümüzde en sık kullanılan inotropik ajanlar beta-adrenerjik reseptör agonistleri (örn.dobutamin) ve fosfodiesteraz inhibitörleridir. Myokardiyal kontraktilite artışı sağlarlar. Myokardiyal kontraktilitenin artmasıyla daha fazla enerji ve oksijen tüketimi olur. Ayrıca, hücre içi kalsiyum artışı direk etki ile kardiyotoksik ve aritmojenik etki gösterir. Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek re-entry ve after-depolarizasyon mekanizmalarıyla aritmileri tetikler (67, 109). Dobutamin verilen akut kalp yetersizliği hastalarında

yapılan bir çalışmada ciddi ventriküler aritmilerin belirgin olarak arttığını bildirmiştir (110). Yine başka bir çalışmada, milrinon ile tedavi edilen non-iskemik hastalarda iskemik hastalara göre sustained ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir (111). Dobutaminle yapılan FIRST çalışmasına (Flolan International Randomized Survival Trial) sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 471 hasta alınmış, dobutamin infüzyonu uygulanan grupta (80 hasta) uygulanmayan grup (391 hasta) karşılaştırıldığında kalp yetersizliği semptomlarında kötüleşme, vazoaktif tedavi ihtiyacı, kardiyak arrest nedeniyle resusitasyon ve myokard infarktüsü (dobutamin %85.4, kontrol %64.5 $p=0.0006$) ve altı aylık mortalite (%70.5 ve %37.1, $p=0.0001$) dobutamin grubunda daha yüksek bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda da dobutamin infüzyon ihtiyacı nedeniyle dobutamin infüzyonu alan hastalar çalışmaya dahil edildi. İvabradinin aritmiler üzerine etkisini değerlendirilmek üzere aritmi atak sayıları incelendiğinde; ivabradin ve kontrol grubu arasında aritmi atak sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Çalışmamız mortalite çalışması olmadığından mortalite hakkında bilgi verilemedi.

Pozitif inotropik tedavilerin biyokimyasal değerler üzerine etkileri çoğunlukla belirgin değildir. Birçok çalışmada tedavi sonrası anlamlı değişiklikler izlenmemektedir (113). Kalp yetersizliği hastalarında elektrolit değişiklikleri değerlendirildiği bir çalışmada hipokalemi oranı levosimendan grubunda dobutamin grubuna göre daha fazla izlenmiştir (58). Olgularımız bu yönüyle değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı elektrolit değişiklikleri görülmedi. Dobutamin infüzyon tedavi öncesi ve sonrası elektrolit değişiklikleri açısından ivabradin ve kontrol grubunda istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Her iki grupta tedavi sonrası AST ve ALT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştüğü görüldü.

Kardiyak enzimler, myokardiyal hasarı tespit eden major kriter olarak kabul edilmiştir (114). Troponin düzeyleri akut koroner sendrom tanısında ve prognoz değerlendirmesinde faydalı bilgiler sağlarken akut dekompanse kalp yetersizliğindeki rolü henüz net değildir (115). Birçok çalışmada akut dekompanse kalp yetersizlikli hastaların anlamlı bir bölümünde olumsuz uzun dönem prognozla korele troponin artışları bildirilmiştir. İskemik veya primer kardiyomiyopatisi olan hastalarda troponin salınımının önemi net bilinmesede büyük olasılıkla myokardiyal hasarı yansıtmaktadır (116). Kronik kalp yetersizliğinde kontraktilitenin azalması

myokardın oksijen tüketimini azaltan ve kardiyak myosit ömrünü uzatan kompensatuar bir mekanizma olarak düşünülebilir. Ancak akut dekompanse kalp yetersizliğinde hemodinamik fonksiyonun kötüleşmesi ve nörohormonal sistemin aktivasyonu vardır. Aynı zamanda akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan inotropoların kontraktilite artışına yol açar. Bu değişiklikler (yüksek sol ventrikül diastolik basıncı, azalmış kan basıncı ve artmış kontraktilite) hiberne miyokardı ve endotel disfonksiyonu olan iskemik hastalarla risk altındaki myokardı olan (canlı fakat nonkontraktıl) primer kardiyomiyopatili hastalarda myokardiyal hasara yol açabilir (116).

Yapılan bir çalışmada kalp yetersizliği hastalarının % 23'ünde kardiyak troponin yüksekliği ve akut kalp yetersizliği dönemlerinde myokardiyal hücre hasarı gösterilmiştir. Kardiyak troponin I ve kalp yetersizliğinin şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir (114). Bizim çalışmamızda gruplar arasında kardiyak enzimler (troponin I, CK-MB, myoglobin) değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Tedavi öncesi ve sonrası değerlere göre değerlendirildiğinde yalnızca troponin I değerinin kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olacak şekilde düştüğü görüldü ($p=0.048$). İvabradin grubunda tedavi sonrası troponin değerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Bu bulgu değerlendirildiğinde klinik olarak anlamlı bulunmadı.

İleri kalp yetersizliği hastalarında nörohumoral ve inflamatuvar yanıtlar ile hemodinamik değişiklikler gelişir. Bu değişikliklerin neden olduğu ventriküler remodeling kalp yetersizliğinin ilerlemesine neden olmaktadır. Akut dekompanse kalp yetersizliğinde proBNP seviyeleri kompensatuar biçimde artarak yetersizliğin şiddetini yansıtabilir ve kötü prognoz göstergesidir. Pozitif inotropik tedavilerin ventriküler duvar gerilimi ile ön ve ardyükü azaltarak, sistolik ve diastolik fonksiyonları ve renal perfüzyonu düzelterek proBNP düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (117). Bizim olgularımızda da hem kontrol hem de ivabradin grubu değerlendirildiğinde proBNP düzeylerinde tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı düşüş görülmüştür (kontrol grubu; $p=0.048$, ivabradin grubu; $p=0.0$).

Semptomatik düzelmenin değerlendirildiği 6 dk yürüme testi ve LVEF değerlendirildiğinde çalışmamızda semptomatik düzelmeye ivabradin ve kontrol grupları arasında benzerdi. Hem ivabradin hem de kontrol grubunda hastaların 6 dk

yürüme mesafelerinde ve LVEF istatistiksel anlamlı artış gözlenmedi. Gruplar arasında istatistiksel fark görülmemesi ivabradinin semptomatik düzelme üzerine standart tedaviye ek yarar getirmediğini düşündürdü. Ancak çalışmamızda, sadece dobutamin infüzyon öncesi ve sonrası dönem ile ilgili veriler toplanmış olup uzun dönem etkiler hakkında yorum yapılması uygun değildir.

İvabradine atfedilebilecek belirgin bir yan etki ile karşılaşılmamıştır. Daha önceki çalışmalardan farklı bir yan etki profili çıkmayıp gruplar arasında da fark yoktur (58). Baş ağrısı, çarpıntı, bulantı ve/veya kusma gibi dobutaminin neden olabileceği yan etkiler gözlenmiş ancak gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçları, akut kalp yetersizliği hastalarında verilen dobutamine bağlı oluşan ve miyokardiyal oksijen tüketimi artışı ile subendokardiyal iskemiye tetikleme potansiyeli olan kalp hızı artışının *ivabradin* ile engellendiğini desteklemektedir. Özellikle yüksek doz dobutamin infüzyonunda kalp hızı artışına engelleyici etkisi daha belirgin olan *ivabradin* kullanımı sırasında belirgin bir yan etki ile karşılaşılmamıştır.

*İvabradin*in akut kalp yetersizliği hastalarının tedavisi sırasında hemodinamik ve biyokimyasal veriler üzerine belirgin bir etkisi gözlenmemiştir. Akut kalp yetersizliği hastalarında dobutamin infüzyonu ile birlikte *ivabradin* kullanımı aritmi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ile benzer görülmüştür. Ancak kalp hızı artışını engellemesi nedeniyle mortalite ve tedaviye uyum üzerine de etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma mortalite ve morbidite çalışması olmayıp dobutamin infüzyonu verilen, sinüs ritmindeki ve β bloker tedavisi kesilen akut kalp yetersizliği hastalarını içeren özel bir grup hastada *ivabradin*in etkinliğini ve tolerabilitesini gösterir niteliktedir. Akut kalp yetersizliği hastalarında, *ivabradin*in dobutamin gibi pozitif inotropoların oluşturduğu taşikardiyi önleyici etkisine ek olarak; mortalite, morbidite ve uzun dönem klinik yararlarını da içeren bulguların değerlendirilebilmesi için özel olarak tasarlanacak daha geniş randomize araştırmalar gerekli olup, bizim çalışmamız bu çalışmalar için yol gösterici olacak niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Givertz M, Colucci W, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; Pulmonary edema, high-output failure. Braunwald's Heart Disease. 7 th edition. 2004.p.539.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997; 18(2): 208-25.
3. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: Exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22: 623-626.
4. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-10.
5. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998;19:1063-9.
6. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-41.
7. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:428 –34.
8. Hugli O, Braun JE, Kim S, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. United States emergency department visits for acute decompensated heart failure, 1992 to 2001. *Am J Cardiol* 2005;96:1537– 42.
9. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768 –77.
10. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA* 2007;297:61–70.

11. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112:3958–68.
12. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76–84.
13. Kenneth Dickstein, Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* (2008) 29, 2388–2442.
14. Adams KF Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209–16.
15. ADHERE Scientific Advisory Committee. Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Core Module Q1 2006 Final Cumulative National Benchmark Report. Scios, Inc., 2006.
16. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217–26.
17. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, et al. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (\geq or \geq 55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (\leq 40%) fractions. *Am J Cardiol* 2008;101:1151–6.
18. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725–36.
19. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic

- dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5: 357-382.
20. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90: 644-645.
 21. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis G, Ganiats TG, Jessup M. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*.2005;112:154-235.
 22. Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007:3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1070–1073.
 23. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1155–1163.
 24. Peacock WHJ, Diercks D, Fonorow G, Emerman C. Morphine for acute decompensated heart failure: valuable adjunct or a historical remnant? *Acad Emerg Med* 2005;12:97b–98b.
 25. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
 26. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:137–145.
 27. Xue C, Yu H, Li R, Wo J, Cui J, Cheng H, Wang H, Guan Q, Suo X, Jia R. Clinical significance of serum cardiac troponin T in patients with congestive heart failure. *Chin Med J*. 2003; 116(3): 469-71.
 28. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 1997; 96(9): 2953-58.
 29. Perna ER, Macín SM, Cimbaro Canella JP, Alvarenga PM, Pantich RE, Ríos NG, Cialzeta JR, Farías EF, Badaracco JR, Brizuela M, Jantus E, Missov ED. High levels of troponin T are associated with ventricular remodeling and adverse

- in-hospital outcome in heart failure. *Med Sci Monit.* 2004; 10(3): 90-5.
30. Gheorghide M, Gattis Stough W, Adams KF Jr, Jaffe AS, Hasselblad V, O'Connor CM. The pilot randomized study of Nesiritide Versus Dobutamine in heart failure (PRESERVD-HF). *Am J Cardiol.* 2005; 96(6): 18-25).
 31. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN .Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2007; 116(11): 1242-9.
 32. Damman K, Navis G, Smilde TD, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:872– 8.
 33. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, et al. EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:697–705.
 34. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med.* 2006;47:13–18.
 35. Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol.* 1997;273(pt 2):H2678–H2686.
 36. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161–167.
 37. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95: 948–954.
 38. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation.* 2005;112:527–534.

39. Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, Klemsdal TO, et al. Predictors of elevated B-type natriuretic peptide concentrations in dyspneic patients without heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Ann Emerg Med.* 2005;45:573–580.
40. Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL Jr. Understanding aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol.* 2008; 101:89 –94.
41. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:11G–17G.
42. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:227–234.
43. Neal L, Weintraub, Sean P, Collins, Peter S, Pang et al. Acute Heart Failure Syndromes: Emergency Department Presentation, Treatment, and Disposition: Current Approaches and Future Aims. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 122: 1975 - 1996.
44. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* 2006;296:2217–2226.
45. Peacock WF, Fonarow GC, Ander DS, et al. Society of Chest Pain Centers Recommendations for the evaluation and management of the observation stay acute heart failure patient: a report from the Society of Chest Pain Centers Acute Heart Failure Committee. *Crit Pathw Cardiol.* 2008;7:83-86.
46. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102:2222-7.
47. Mehdi Zoghi, Yüksel Çavuşoğlu, Mehmet Birhan Yılmaz ark. Akut kalp yetersizliğine algoritmalarla pratik yaklaşım. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 436-46.
48. R Schulz, J Rose, C Martin, et al. Development of short-term myocardial

- hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation
Circulation 1993; 88: 684-695.
49. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367-72.
 50. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmias: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in Phase II and Phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83:16-20.
 51. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
 52. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res.* 2003; 92(4): 350-8.
 53. Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, Medkova M, Preininger A, Mazzoni MR, Hamm HE. Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev.* 2003; 24(6): 765-8.
 54. Metra M, Missale C, Spano PF, Cas LD. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotoxine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25: 732-40.
 55. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:207-24. .
 56. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5-11.
 57. Smith WR, Poses RM, McClish DK, et al. Prognostic judgments and triage decisions for patients with acute congestive heart failure. *Chest.* 2002;121:1610-1617.

58. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883–1891.
59. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. 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.
60. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
61. MERIT-HT Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet*. 1999; 353(9169): 2001-7.
62. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353(9146): 9-13.
63. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344(22): 1651-8.
64. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005; 26(3): 215-25
65. Y Çavuşoğlu. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failur. *Expert Opin Pharmacother* 2007: 8: 665-667.
66. Y Çavuşoğlu, M Tek, A Birdane, N Ata, C Demirustu, B Gorenek, A Ünalır, B Timuralp, Both levosimendan and dobutamine treatments results in significant

- reduction of NT-proBnp levels, but levosimendan has better and prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *International Journal of Cardiology* 2008; 127: e188-e191.
67. Y Çavuşoğlu. Hedef Tedavi: Hemodinami: İnotropik tedavi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi. Kalp Yetersizliği Özel Sayısı-1*.2008: 1 (1):58-64.
 68. M Tek, Y Çavuşoğlu, C Demirustu, A Birdane, A Ünalır, B Gorenec, Ö Göktekin, N Ata. Levosimendan ve dobutamin akut dekompanse kalp yetersizliğinde 24 saatlik infüzyon sırasında benzer aritmi potansiyeli göstermektedir. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2010; 38 (5): 334-340.
 69. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736-49.
 70. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
 71. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991; 121: 172-7
 72. Xavier Jouven, M.D., Ph.D., Jean-Philippe Empana, M.D., Peter J. Schwartz, et al. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951-1958.
 73. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005 May;26(10):967-74.
 74. Hjalmarson A. Significance of reduction in heart rate in cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 1998; 21 (12 Suppl. II): II3-7.
 75. Lechat P, Hulot J-S, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
 76. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, et al. Heart rate reduction by

- ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377–87.
77. Schulz R, Rose J, Skyschally A, Heusch G. Bradycardic agent UL-FS 49 attenuates ischemic regional dysfunction and reduces infarct size in swine: comparison with the beta-blocker atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25(2):216-228.
 78. Heusch G, Baumgart D, Camici P, et al. α -Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation.* 2000;101(6):689-694.
 79. Heusch G, Deussen A. Nifedipine prevents sympathetic vasoconstriction distal to severe coronary stenoses. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984;6(3):378-383.
 80. Heusch G. Myocardial stunning: a role for calcium antagonists during ischaemia? *Cardiovasc Res.* 1992;26(1):14-19.
 81. Dario DiFrancesco, John A. Camm, Heart Rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradine A New Therapeutic Perspective in Cardiovascular Disease *Drugs* 2004; 64 (16): 1757-1765.
 82. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 455-72.
 83. Accili EA, Proenza C, Baruscotti M, et al. From funny current to HCN channels: 20 years of excitement. *News Physiol Sci* 2002; 17: 32-7.
 84. Lopez-Bescon, L., Filipova, S., Martos, R. Long term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. *Cardiology*, 2007, 108: 387-96.
 85. Tardiff, J.-C. .Ivabradine: If inhibition in the management of stable angina pectoris and other cardiovascular diseases. *Drugs Today* 2008, 44(3): 171.
 86. Tardif, J.C., Camm, A.J. Dependence of heart rate reduction with the I(f) inhibitor ivabradine on pretreatment resting heart rate. *Eur Heart J* 2007, 28:321.
 87. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. INITIATIVE. Efficacy of

- ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529–36.
88. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebocontrolled trial. *Eur Heart J*. 2009;30:540–8.
 89. Kim Fox, Ian Ford, P Gabriel Steg, Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet*, 2008.
 90. Kim Fox, Ian Ford, P Gabriel Stag. Et al. BEAUTIFUL, Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial, *The Lancet*, 2008.
 91. Swedberg K, Komajda M, Böhm Borer J.S, Ford I et al, Beneficial effects of ivabradin on outcomes in chronic heart failure: The Systolic Heart Failure Treatment with if inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT), *Lancet* September 2010, online.
 92. Hasenfuss G. Benefit of heart rate reduction in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7(4):156-B.
 93. Reil JC, Böhm M. BEATIFUL results-the slower, the better?, *Lancet* 2008; 372:779-80.
 94. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF), *J Am Coll Cardiol* 2005.
 95. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al. Influence of heart rate, blood pressure and beta blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartarate in patients with chronic heart failure: results from COMET trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 2259-68.

96. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-94.
97. Schuster a, Tang WH. Ivabradine in heart failure: to SHIFT or not to SHIFT. *Curr Heart fail Rep* 2011; 8 (1):1-3.
98. Vaillant F, Dehina L, Mazzadi A, Descotes J, et al. Heart rate reduction with ivabradine increases ischemia-induced ventricular fibrillation threshold: Role of myocyte structure and myocardial perfusion. *Resuscitation* 2011 Apr 12. (Epub ahead print).
99. Link A, Reil JC, Selejan S, Böhm M. Effect of ivabradine in dobutamine induced sinus tachycardia in a case of acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009, 98(8):513-5.
100. Maisel AS, Wright CM, Carter SM. Tachyphlaxis with amrinon therapy: Association with sequestration and down-regulation of lymphocyte beta-adrenergic receptors. *Ann Intern Med* 1989;110: 195-201.
101. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 997-1003.
102. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, Liang CS, Goldenberg I, Applefeld MM. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986;74: II-38.
103. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980;69: 262-266.
104. Heikki Ukkonen, Markku Saraste, Juha Akkila, et al. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: A noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers*Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: A noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61:596-607.

105. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(3): 569-82.
106. Chakko CS, Gheorgiade M. Ventricular arrhythmias in severe heart failure: incidence, significance, and effectiveness of antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 1985;109.
107. Francis GS: Development of arrhythmias in the patient with congestive heart failure: Pathophysiology, prevalence and prognosis. *Am J Cardiol* 57:3B-7B, 1986: 497-504.
108. Bigger JT: Indications for antiarrhythmic drug therapy. In *Ventricular Arrhythmias Update 1987*, pp. 4-11.
109. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367-372.
110. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, Ghali JK, Torre G, Dennish G. Effect of nesiritide (B type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECENT Study. *Am Heart J* 2002;144:1102-1108.
111. Felker GM, Benza RL, Clancy AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: Results from the OPTIME-CHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 997-1003.
112. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of deaths in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138 :78-86.
113. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with

- congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(5): 1587-93.
114. Özkan M, Bilgi C, Uzun M, Demirtaş E. Komjestif kalp yetmezliğinde kardiyak troponin T, CK-MB, myoglobin düzeyleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2002;44(4):405-408.
115. Peacock F, De Marco T, Fonarow G, Diercks D, Wynne J, Apple F, Wu A. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *New Eng J Med* 2008;358: 2117-2126.
116. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow G, Filippatos G, Metra M, Francis G. Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:6 Suppl.1 11-17.
117. Francis G. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med.* 2001; 110: 37-46.

