

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POZİTİF İNOTROPİK DESTEK İHTİYACINDAKİ KLİNİK
TABLO İLE HOSPİTALİZE EDİLEN DEKOMPANSE
KALP YETMEZLİĞİ OLGULARINDA LEVOSİMENDAN
VE DOBUTAMİNİN MİYOKARDİYAL ENZİM DÜZEYLERİ
VE ARİTMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Müjgan TEK

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2009

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POZİTİF İNOTROPİK DESTEK İHTİYACINDAKİ KLİNİK
TABLO İLE HOSPİTALİZE EDİLEN DEKOMPANSE
KALP YETMEZLİĞİ OLGULARINDA LEVOSİMENDAN
VE DOBUTAMİNİN MİYOKARDİYAL ENZİM DÜZEYLERİ
VE ARİTMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Müjgan TEK

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU

ESKİŞEHİR
2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Müjgan TEK'e ait "Pozitif İnotropik Destek İhtiyacındaki Klinik Tablo İle Hospitalize Edilen Dekompanse Kalp Yetmezliği Olgularında Levosimendan Ve Dobutaminin Miyokardiyal Enzim Düzeyleri Ve Aritmi Üzerine Etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 30/ 6/ 2009

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Necmi ATA

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
...../...../.....tarih ve/.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan Eskişehir Osmanagazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, tez çalışmalarımnda bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Prof.Dr.Yüksel ÇAVUŞOĞLU'NA, kliniğimizde beraber çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma, istatistiksel analizlerdeki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Canan DEMİRÜSTÜ'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Tek M, Pozitif inotropik destek ihtiyacındaki klinik tablo ile hospitalize edilen dekompanse kalp yetmezliği olgularında levosimendan ve dobutaminin miyokardiyal enzim düzeyleri ve aritmi üzerine etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009. Bu çalışmanın amacı pozitif inotropik destek ihtiyacındaki klinik tablo ile hospitalize edilen dekompanse kalp yetmezliği olgularında kullanılan dobutamin ve levosimendan tedavisinin aritmi ve miyokardiyal enzim düzeyleri üzerine etkisini karşılaştırmaktır. Çalışmaya dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile kliniğimizde hospitalize edilen toplam 50 hasta (36 erkek, 14 kadın, yaş ortalaması 68 ± 10) alındı. Hastalara klavuzlarda önerildiği şekilde optimum kalp yetmezliği tedavisi başlandı ve 24 saatlik holter cihazı takıldı. 24. saatin sonunda pozitif inotropik destek ihtiyacı olan hastalara 1:1 randomizasyonla dobutamin veya levosimendan infüzyonu başlanıp infüzyon sırasında 24 saatlik ikinci holter kayıtları alındı. İnfüzyon öncesi ve sonrası EKO ile ejeksiyon fraksiyonu bakıldı, kardiyak enzim düzeyleri belirlendi ve 6 dk yürüme testi yapıldı. Holter kayıtlarının analizinde kalp hızı, ventriküler erken vuru (VPC), couplet, supraventriküler erken vuru (SVPC), paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) ve nonsustained ventriküler taşikardi (NSVT) atak sayıları değerlendirildi. Tüm grupta ejeksiyon fraksiyonu ve 6 dk yürüme mesafelerinde anlamlı artış gözlemlendi. Tüm çalışma grubunda kalp hızı, VPC, couplet ve SVPC sayılarında anlamlı artış, NSVT atak sayılarında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan artış gözlemlendi. Subgrup analizlerinde levosimendan ve dobutamin arasında ventriküler ve supraventriküler aritmi artışları açısından anlamlı fark gözlenmedi. Tüm grupta inotropik tedavi sonrası yaklaşık %20 olguda troponin pozitifleşmesi görüldü. Levosimendan ve dobutamin grupları arasında enzim yükselmesi görülen olgu oranı açısından fark bulunamadı. Bu çalışmanın sonuçları; levosimendan ile dobutaminin benzer aritmi potansiyeline sahip olduğunu ve benzer oranda miyokardiyal enzim yükselmesine yol açtığını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: dobutamin, levosimendan, aritmi

ABSTRACT

Tek M, Comparison of dobutamine and levosimendan on the effects of myocardial injury markers and arrhythmia in patients with acute decompensated heart failure who were hospitalized in their need of positive inotropic therapy. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Medical Speciality Thesis, Eskisehir, 2009. The aim of this study was to compare the effects of dobutamine and levosimendan on cardiac arrhythmias and myocardial enzyme levels in patients hospitalized with acute decompensated heart failure in need of inotropic support. 50 heart failure patients (36 male, 14 female, mean age 68 ± 10) who were hospitalized in cardiology department due to decompensated heart failure were included in the study. Optimum heart failure treatment was given as suggested in guidelines and all patients underwent 24-hour Holter electrocardiographic monitoring. At the end of 24 hour, patients who needed positive inotropic therapy were randomised to dobutamine or levosimendan in a 1:1 design and 24-hour holter electrocardiographic monitoring was repeated during inotropic infusion. Before and after the infusion of inotropic therapy, ejection fraction was measured with echocardiography, 6-minute walk test was performed and blood samples were assayed for laboratory tests. Heart rate, ventricular premature contraction (VPC), couplet, supraventricular premature contraction (SVPC), episodes of nonsustained VT (NSVT) and paroxysmal atrial fibrillation (PAF) analysed from Holter records. Heart rate, VPC, couplet and SVPC increased significantly but episodes of NSVT increased nonsignificantly in the study population. Moreover, ejection fraction and 6 min walk distance increased significantly. In subgroup analysis, there was no significant difference was observed between dobutamine and levosimendan for the increasing of ventricular and supraventricular arrhythmias. After inotropic treatment, troponin levels were found to be increased in 20 % of patients. There was no difference between levosimendan and dobutamine groups in the proportion of patients who have an increase in myocardial enzyme levels. In conclusion, the results of this study suggests that levosimendan and dobutamin have similar potential in increasing risk of arrhythmia and myocardial enzymes.

Key words: dobutamine, levosimendan, arrhythmia

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp yetmezliğinin tanımı	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Prognoz	3
2.4. Kalp Yetmezliğinde Tanımlayıcı Terimler	4
2.4.1. Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği	4
2.4.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği	4
2.4.3. Diğer Tanımlayıcı Terimler	4
2.5. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması	5
2.5.1. NYHA İşlevsel Sınıflandırması	5
2.5.2. ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evreleri	6
2.6. Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler	6
2.6.1. Elektrokardiyografi	6
2.6.2. Toraks grafisi	6
2.6.3. Laboratuvar testleri	7
2.6.4. Ekokardiyografi	9
2.6.5. Radyonüklid Ventrikülografi	9
2.6.6. Akciğer fonksiyon testleri	9
2.6.7. Egzersiz testi	10
2.6.8. Ayaktan EKG izlemesi(Holter)	10
2.6.9. Girişimsel tanı yöntemleri	10
2.7. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi	11

PDF Eraser Free

2.7.1. Hastane-dışı Tedavi	11
2.7.2. Hastane-içi Tedavi	13
2.8. Kalp Yetmezliğinde Aritmiler	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

ACE-İ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKS	Akut koroner sendrom
ARB	Aldosteron reseptör blokeri
BNP	Brain natriüretik peptid
EKG	Elektrokardiyografi
EMB	Endomyokardiyal biyopsi
ESC	Avrupa Kalp Birliği
FDE	Fosfodiesteraz enzimi
GFR	Glomerül filtrasyon hızı
H-ISDN	Hidralazin isosorbid dinitrat
LV	Sol ventrikül
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
NSVT	Nonsustained ventriküler taşikardi
NYHA	New York Heart Association
PAF	Paroksismal atriyal fibrilasyon
PAK	Pulmoner arter katateri
SKB	Sistolik kan basıncı
SVPC	Supraventriküler prematür kontraksiyon
VPC	Ventriküler prematür kontraksiyon

ŞEKİLLER

Şekil 4. 1. İnotropik tedavi öncesi ve sonrasında ortalama 6 dk yürüme mesafeleri	27
Şekil 4.2. İnotrop infüzyonu öncesi ve infüzyon sırasındaki 24 saatlik ventriküler ve supraventriküler aritmiler	29
Şekil 4.3. Pozitif inotropik tedavinin kardiyak enzimler üzerine etkisi	30
Şekil 4.4. Levosimendan ve dobutamin tedavileri öncesi ve sonrası ortalama 6 dk yürüme mesafeleri.	32
Şekil 4.5. Levosimendan ve dobutamin infüzyonu öncesi ve infüzyon sırasındaki 24 saatlik ventriküler ve supraventriküler aritmiler.	34
Şekil 4.6. Levosimendan ve dobutamin tedavisinin kardiyak enzim düzeyleri üzerine etkisi	35

TABLolar

	Sayfa
Tablo 2.1. Kalp yetmezliğinde aritmi oluşum mekanizmaları ve aritmojenik faktörler	22
Tablo 4.1. Çalışma grubunun temel özellikleri	26
Tablo 4.2. Pozitif inotropik tedavinin klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlere etkisi.	27
Tablo 4.3. İnotropik tedavinin ventriküler ve supraventriküler aritmiler üzerine etkisi	28
Tablo 4.4. İnotropik tedavi gruplarına göre bazal karakteristik özellikler	30
Tablo 4.5. Levosimendan ve dobutamin tedavisinin klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlere etkisi.	32
Tablo 4.6. Levosimendan ve dobutamin tedavisinin ventriküler ve supraventriküler aritmiler üzerine etkisi.	33

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği, ventrikülün kanla dolma ve kanı pompalama yeteneğini bozan herhangi bir yapısal veya fonksiyonel bozukluktan kaynaklanabilen karmaşık bir klinik sendromdur (1). Kardiyak atım hacminin dokuların metabolik ihtiyacını karşılayamayacak seviyede azalması, kalp yetmezliği semptomlarının oluşumuna neden olur. Kalp yetmezliği değişik kardiyak hastalıkların seyrinde, son evrede ortaya çıkar ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (2).

Kronik kalp yetmezliği bulunan olguların %15-20 si, akut dekompanseasyon nedeniyle hospitalize edilmektedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kronik kalp yetmezliğinin akut alevlenmesinin tedavisinde intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir rol oynamaktadır. İnotropik ajanlar sistolik kan basıncının (SKB) düşük olduğu ya da ölçülen kardiyak indeksin düşük olduğu hastalarda, hipoperfüzyon ve konjesyon bulguları olması durumunda uygulanır (3). Bugüne kadar sıklıkla kullanılan inotropik ajanlar beta agonistler ve fosfodiesteraz III (FDE) inhibitörleridir.

Günümüzde kullanılan çeşitli inotropik ajanların kardiyak elektrofizyoloji üzerine yan etkileri olduğu, kalp yetmezliği semptomlarını iyileştirirken aritmi insidansını artırdığı ve mortalite üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (4). Bu ajanların mevcut dezavantajları nedeniyle, kalp debisini artırırken oksijen tüketimini arttırmayan, taşiflaksiye yol açmayan, aritmojenik potansiyeli düşük daha ideal inotropik ajanların kullanımı gündeme gelmiştir.

Levosimendan, bu grup hastaların kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş miyokardiyal kalsiyum duyarlılaştırıcı ve vazodilatör etkili yeni bir inotropik ajandır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırmaması nedeniyle, diğer pozitif inotropik ajanların istenmeyen etkilerini göstermeyeceği düşünülmektedir (5,6). Kardiyak aritmi, iskemi ve toleransa neden olmadığı ve beta bloker tedavisi alanlarda etkinliğinin korunduğu bilinmektedir. Hemodinamik etkileri aktif metaboliti sayesinde 7-9 gün devam etmektedir. İskemik kalp hastalığı olanlarda, dobutaminden daha etkili ve güvenli bulunmuştur. Ayrıca levosimendanın dobutamine kıyasla daha iyi hemodinamik iyileşme sağladığı büyük klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak levosimendanla dobutaminin aritmi potansiyellerini ve miyokardiyal enzim düzeyleri

PDF Eraser Free

üzerine etkilerini karşılaştıran büyük, randomize, çift kör çalışmalar henüz mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı, pozitif inotropik destek ihtiyacındaki klinik tablo ile hospitalize edilen dekompanse kalp yetmezlikli olgularda levosimendan ve dobutaminin aritmi ve miyokardiyal enzim düzeyleri üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıydı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kalp Yetmezliğinin Tanımı:

Kalp yetmezliği kalp kapak hastalığı, miyokard ve perikard hastalıkları, diyabet ve hipertansiyon gibi birçok hastalığın sonucunda ortaya çıkan klinik bir sendromdur.

Kalp yetmezliği, dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk gibi semptomlara, taşikardi, taşipne, pulmoner raller, plevral efüzyon, juguler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali gibi bulgular ve kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış ile beraber kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıtları içeren bir sendromdur.

2.2.Epidemiyoloji:

Kalp yetmezliğinin epidemiyolojisi hakkında birçok bilgi vardır (7). Avrupa Kalp Birliği'nin (ESC) temsil ettiği 51 ülkedeki toplam nüfus 900 milyonun üzerindedir ve bu ülkelerde en az 15 milyon kalp yetmezlikli hasta bulunmaktadır. Kalp yetmezliği prevalansı %2 ile 3 arasında olup 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans %10 ile 20 'ye kadar çıkmaktadır. 40 yaşın üstünde yaşam boyunca kalp yetmezliği gelişme riski %20'dir. Genç yaş gruplarında kalp yetmezliği erkeklerde siktir, bunun en büyük nedeni de en önemli etyolojik neden olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir. Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir.

Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk altındaki kişilerde ya da ilk olayı atlatarak sağkalan hastalarda (ikincil korunmayla) koroner olayları ertelemede kaydedilen başarılar nedeniyle toplam kalp yetmezliği prevalansı artmaktadır (8,9). Bazı ülkelerde kalp yetmezliğine bağlı yaşa göre düzeltilmiş mortalite, modern tedavi yaklaşımları sayesinde giderek azalmaktadır (8, 10-12). Kalp yetmezliği hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır. Hastanede yatan hastaların %10'unda vardır ve hastaneye yatış maliyetleri nedeniyle ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden sorumludur (13).

2.3.Prognoz:

Kalp yetmezliği, prognozu kötü olan progresif bir hastalıktır. Tüm gelişmelere rağmen semptomların ortaya çıkışından sonra kalp yetmezliği giderek artan mortalite, semptomların ilerleyişı ve tekrarlayan hastaneye yatışlarla karakterize bir tablo çizer. Sonlanım genellikle olumsuzdur ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir (7, 9, 14, 15). Genelde hastaların %50'si 5 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı 1 yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır. Yatış süresi içinde ölüm oranı %18-30 arasındayken, hastaneden çıktıktan sonra ise bu oran %14'tür. 65 yaş üstünde hastaneye yatan vakalar arasında kalp yetmezlikli hastalar ilk sıradadır. Kalp yetmezliğinde hastaneye yatışların %60'dan fazlası kronik kalp yetmezliğinin dekompanseyonuna bağlıdır (16).

2.4.Kalp Yetmezliğinde Tanımlayıcı Terimler:

2.4.1.Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği:

Akut kalp yetmezliği yeni başlayan nefes darlığı veya kronik kalp yetmezliğinin dekompanse olması şeklinde tanımlanmaktadır. Hastalarda periferik hipoperfüzyonla beraber pulmoner veya periferik ödem tablosu vardır. Akut kalp yetmezliğinin klinik formları akciğer ödemi, kardiyojenik şok, hipertansif akut kalp yetmezliği, dekompanse kalp yetmezliği ve sağ kalp yetmezliğidir (17). Kronik kalp yetmezliğinde birçok adaptif mekanizmanın etkin olması nedeniyle düşük kardiyak debi daha iyi tolere edilebilir. Kronik kalp yetmezliğinin dekompanseyonu hastaneye yatış gerektiren en yaygın kalp yetmezliği formudur ve olguların %60'nı oluşturur.

2.4.2.Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği:

Kalp yetmezliğinin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır ve hastaların çoğunda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Sistolik kalp yetmezliğine çoğu zaman diyastolik fonksiyon bozukluğu da eşlik eder (17,18). Diyastolik kalp yetmezliğinde kalp yetmezliği semptom ve belirtileri olmasına rağmen istirahat halinde sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuştur. Diyastolik kalp yetmezliği genç hastalarda nadirdir ve sıklığı yaş ile artmaktadır (17). Diyastolik kalp yetmezliği özellikle hipertansiyonlu, diabet mellituslu ve sol ventrikül hipertrofili yaşlı kadınlarda görülmektedir.

2.4.3.Diğer Tanımlayıcı Terimler:

Kalp yetmezliği ile ilgili olarak, etyolojik açıdan anlamlı olmayan başka birçok terim kullanılmıştır. Sağ ve sol kalp yetmezliği, sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyonun ağır bastığı, sıvı retansiyonu sonucu sırasıyla ayak bileklerinde şişme ya da pulmoner ödem bulgularıyla ortaya çıkan sendromlardır. Sağ ventrikül yetmezliğinin en sık nedeni, sol ventrikül yetmezliği sonucu böbrek perfüzyonunun yetersiz olması, tuz ve su retansiyonu ve sistemik dolaşımında sıvı birikimi sonucunda pulmoner arter basıncında artıştır. Yüksek ve düşük debili kalp yetmezliği, kalp yetmezliği semptom ve bulgularını taklit eden bir klinik tabloya yol açan durumlar için kullanılır. Anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetmezliği, arteriyovenöz şantlar, Paget hastalığı ve beriberi gibi yüksek debili durumlarda yüksek debili kalp yetmezliği görülebilir. Bu durumlarda başlıca anormallik kalp hastalığı değildir ve tablo tedaviyle geri çevrilebilir.

Hafif, orta şiddette ya da şiddetli kalp yetmezliği klinik tabloyu tanımlamada kullanılır. Hafif kalp yetmezliği önemli boyutta dispne ya da halsizlik bulunmaksızın hareket edebilen hastaları, şiddetli kalp yetmezliği belirgin ölçüde semptomatik olan ve sık sık tıbbi bakım uygulanması gereken hastaları, orta şiddette kalp yetmezliği ise geri kalan hasta grubunu tanımlar.

2.5.Kalp Yetmezliği Sınıflandırması:

Kalp yetmezliği 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 görülmüş ve randomize çalışmaların çoğunda rutin olarak kullanılmıştır. Diğer kalp yetmezliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) sınıflamasıdır. Evre A'da kalp yetmezliği gelişimi için yüksek riske sahip hastalar, Evre B'de kalp yetmezliğine yol açabilecek yapısal kalp hastalığı gelişmiş ancak semptom ve bulguları olmayan hastalar bulunmaktadır. Belirgin kalp yetmezliği bulunan hastaların hepsi C ve D evrelerindedir (21).

2.5.1.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.

2.5.2.ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evreleri:

Kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetmezliği evreleri

Evre A: Kalp yetmezliği 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 yetmezliği 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 yetmezliği semptomları var.

2.6.Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler:

2.6.1.Elektrokardiyografi:

Kalp yetmezliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sık görülür ve normal elektrokardiyografi (EKG) sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu %90 oranda dışlamaktadır (22). Bu elektrokardiyografik değişiklikler geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, miyokard iskemisini gösteren T dalga değişiklikleri, sol ventrikül (LV) hipertrofisi, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri kalp yetmezliği hastalarında sık görülen EKG bulgularıdır. İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesi olabilir (23). İskemik kalp hastalığı olanlarda anterior Q dalgası ve sol dal bloku azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun

PDF Eraser Free

(LVEF) iyi bir göstergesidir (24). EKG’de atriyal fibrilasyon, flutter ve ventriküler aritmi saptanması kalp yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde önem taşır.

2.6.2. Telekardiyografi:

Kalp yetmezliğinde telekardiyografi tanısal incelemelerin temel bileşenlerinden biridir. Telekardiyografi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (25). Telekardiyografi (iki düzlemli) kardiyomegali, pulmoner konjesyon ve plevral sıvı saptanması ve dispneye katkı yapan pulmoner hastalık ya da enfeksiyonların gösterilmesinde önemli bilgiler verir. Kalp yetmezliğinin en sık bulgusu kardiyomegalidir (26). Kardiyomegali akut kalp yetmezliği ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen kalp yetmezliğinde sıklıkla bulunmamakla birlikte kronik kalp yetmezliğinde de bulunmayabilir (17). İnterstisyel ve alveolar ödem ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun önemli bir bulgusudur.

2.6.3. Laboratuvar testleri:

Kalp yetmezliği şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinde tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri), serum elektrolitleri, serum kreatinin, tahmini glomerül filrasyon hızı (GFR), glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve idrar incelemesi rutin önerilen testler arasında yer alır (27).

Anemi, kalp yetmezliğini şiddetlendirebilmektedir. Ayrıca nefes darlığı olan hastalarda artmış hematokrit değeri pulmoner hastalıklar, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve pulmoner arteriyovenöz malformasyondan kaynaklanabilmektedir. Kalp yetmezliğinde aşırı kullanılan diüretik, ACE inhibitörleri ve bazen potasyum tutucu diüretikler renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Hiponatremi ve renal fonksiyon bozukluğu kalp yetmezliğinde kötü prognoz parametreleri olarak bilinmektedir (17). İdrar analizi, proteinüri ve glikozürinin saptanması açısından faydalıdır. Karaciğer enzim yüksekliği, artmış hepatik konjesyona bağlı olabilir. Tirotoksikoz sebebiyle olan kalp yetmezliği sıklıkla hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyonla ilişkilidir.

Natriüretik peptidler:

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları, kalp yetmezliği tanısında ve

kesinleşmiş kronik kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergelerdir. Tanı, evreleme, hastaneye yatırma, taburcu etme kararlarında ve klinik olay riski olan hastaları belirlemede bu testlerin kullanılmasını destekleyen kanıtlar vardır. İlaç tedavisinin izlenmesinde ve kalp yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde natriüretik peptidlerin kullanılmasına ilişkin kanıtlar henüz yetersizdir. Tedavi edilmemiş bir hastada normal değerler saptanmasının negatif prediktif değeri yüksektir ve semptomlardan kalp yetmezliğinin sorumlu olma olasılığını azaltır. Optimal tedaviye rağmen natriüretik peptid düzeylerinin yüksek olması kötü prognozla ilişkili olabilir.

Kalp yetmezliği tanı (28) ve tedavisinde (29) B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) kullanılacak testlerdir. NT-proBNP plazma seviyeleri BNP ile benzerken ani kardiyak fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP seviyeleri BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda artmaktadır. BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir belirleyicidir. Miyokard duvar stresindeki herhangi bir artışa yanıt olarak natriüretik peptid değerleri yükselmektedir. Sol ventrikül sistolik işlevi korunan hastalarda değerler genellikle daha düşüktür. Çoğunlukla acil serviste kalp yetmezliği tanısı için kullanılan natriüretik peptidlerin değerlendirilmesinde kabul edilmiş kesin sınır değerler bulunmamaktadır. LV dolum basıncındaki ani değişiklikler, natriüretik peptidlerin yarılanma ömürlerinin göreceli uzun olması nedeniyle, peptid düzeylerinde hızlı değişiklikler şeklinde yansımayabilmektedir. LV hipertrofisi, taşikardi, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi, miyokard iskemisi, hipoksemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, karaciğer sirozu, sepsis ve enfeksiyon, natriüretik peptid düzeylerinde artış gözlenen kalp yetmezliği dışındaki durumlardır. Natriüretik peptidler hastaneden taburculuk öncesinde prognoz değerlendirmesinde ve kalp yetmezliği tedavisinin etkinliğini izlemede yararlı olabilir (30,31).

Troponinler:

Kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda klinik tablo akut koroner sendromu (AKS) düşündürüyorsa troponin I ya da T ölçülmelidir. Akut dekompanse kalp yetmezlikli olguların yaklaşık üçte birinde en önemli neden iskemidir. Kardiyak troponinlerde artış miyosit nekrozuna işaret eder. Miyosit hasarındaki başlıca faktörler aşırı sempatik aktivite, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu,

anormal miyosit kalsiyum yükü, inflamatuvar sitokinler, nitrik oksit, oksidatif ve mekanik streştir. Şiddetli kalp yetmezliğinde akut koroner sendroma bağlı miyokard iskemisi kanıtı bulunmasada hastalardaki kalp yetmezliği dekompanasyon atakları sırasında kardiyak troponinlerde hafif artış olabilir. Kalp yetmezliğinde troponin yükselmesi, özellikle tabloya natriüretik peptidlerde artış da eşlik ediyorsa güçlü bir prognoz göstergesi kabul edilir (32). Akut dekompanse kalp yetmezliğinin her atağında miyokard fonksiyonu daha da bozulduğu için özellikle troponinleri artış gösteren hastalarda prognoz daha kötüye gider. Troponin pozitif olgularda iskemik kalp yetmezliğine bağlı mortalite %8.4 iken, iskemik olmayanlarda % 7.4'tür. Troponin negatif olgularda ise mortalite oranları sırasıyla iskemik olanlarda %2.8 ve iskemik olmayanlarda %2.6'dır (33).

Nörohormonal belirteçler:

Kalp yetmezliğine diğer bazı nörohormonal belirteçlerde (norepinefrin, renin, aldosteron, endotelin, arginin, vazopresin) artış da eşlik etmektedir. Yararlı olmakla birlikte, tanısal ya da prognostik amaçlarla nöroendokrin aktivasyonun değerlendirmesi şart değildir.

2.6.4.Ekokardiyografi:

Kalp yetmezliği tanısı için istirahat sırasında kardiyak fonksiyon bozukluğu objektif olarak gösterilmelidir. Bunun için en çok tercih edilen metod ekokardiyografidir (17). Ekokardiyografi kolay erişilebilen, invazif olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntemdir ve kalp anatomisi, duvar hareketleri, kapak fonksiyonları konularında kapsamlı bilgiler verir. Kalp yetmezliği ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV çapları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapılmalıdır (27). Ekokardiyografi kardiyak fonksiyon bozukluğuna ilave olarak kalp yetmezliği etyolojisi ile ilgili yararlı bilgiler de vermektedir (17).

Ekokardiyografi tekrarı sadece hastaların takibi sırasında klinik durumunda belirgin değişiklik meydana geldiğinde önerilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonunun sık ve düzenli aralıklarla takibi önerilmemektedir (17,27).

2.6.5.Radyonüklid Ventrikülografi:

Radyonüklid ventrikülografi, LVEF belirlemede kullanılan bir yöntem olarak

PDF Eraser Free

kabul edilmektedir. Çoğu zaman miyokardiyal perfüzyon görüntülemesiyle birlikte uygulanarak viabilite ve iskemi konularında bilgi sağlamaktadır. Hacim değerlendirmesinde ve sistolik ya da diyastolik işlev indekslerinin hesaplanmasında yararı sınırlıdır.

2.6.6.Akciğer fonksiyon testleri:

Kalp yetmezliği tanısında akciğer fonksiyon ölçümlerinin yararı sınırlıdır. Bununla birlikte bu testler nefes darlığının solunumsal nedenlerini ortaya koyma ve dışlama açısından yararlıdır. Pulmoner konjesyon varlığı test sonuçlarını etkileyebilir.

2.6.7.Egzersiz testi:

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesi ile dispne ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif değerlendirilmesinde kullanılır. Tedavi almayan bir hastada doruk egzersiz testinin normal sonuç vermesi semptomatik kalp yetmezliği tanısını dışlayabilir. Altı dakikalık yürüyüş testi, sık kullanılan, basit, kolay erişilen, tekrarlanabilir bir testtir. Submaksimal fonksiyonel kapasite tayininde ve girişime yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Altı dakikalık yürüyüş testi ile 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir (34).

2.6.8. Holter:

Holter, çarpıntı ya da senkop gibi aritmiyi düşündüren semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde ve atriyal fibrilasyon (AF) bulunan hastalarda ventrikül hız kontrolünü izlemede yararlı bir yöntemdir. Atriyal ve ventriküler aritmilerin saptanmasını ve nitelik, sıklık ve sürelerinin değerlendirilmesini ve kalp yetmezliği semptomlarının nedeni ya da ağırlaştırıcı etmeni olabilecek sessiz iskemi ataklarının ortaya çıkarılmasını sağlar. Kalp yetmezliğinde uzun süreli olmayan semptomatik ventriküler taşikardi yaygındır ve kötü prognozla bağlantılıdır.

2.6.9.Girişimsel tanı yöntemleri:

Kalp yetmezliği hastalarının rutin tanı ve tedavisinde kardiyak kataterizasyon gerekli değildir. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünülen akut dekompanseasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda medikal

tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (17). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik dilate kardiyomiopati düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanması için kullanılır.

Sağ kalp kateterizasyonu ile dolun basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Klinik uygulamada bu yöntemin kalp yetmezliği tanısındaki rolü sınırlıdır. Kardiyojenik ya da kardiyojenik olmayan şok ile hastanede yatan hastalarda hemodinamik değişkenlikleri izlemeye ya da uygun tedaviye yanıt vermeyen şiddetli kalp yetmezliği bulunan hastalarda tedaviyi izlemeye pulmoner arter kateteri (PAK) uygulaması düşünülebilir. Bununla birlikte PAK uygulamasıyla sonlanımlarda iyileşme sağlanabileceği gösterilememiştir.

Bazı miyokard hastalıklarının tanısında endomiyokardiyal biyopsiden (EMB) yararlanılabilir. AHA/ACC/ESC tarafından EMB endikasyonları konusunda yayımlanan ortak bildiri (35) bu girişimin etyolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler veya atriyoventriküler (AV) kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan kalp yetmezliği hastalarında ya da standart kalp yetmezliği tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi önerilmektedir.

2.7.Kalp Yetmezliğinin Tedavisi:

Kronik kalp yetmezliğinde tedavi çok yönlü olmalıdır. Hem farmakolojik hemde farmakolojik olmayan yaklaşımları içermelidir.

Öz bakım fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmaya işaret eden erken semptomları tanıma hedefiyle yürütülen eylemler olarak tanımlanabilir (36). Öz bakım başarılı bir kalp yetmezliği tedavisinin bir parçasıdır ve semptomlar, işlevsel kapasite, genel sağlık durumu, morbidite ve prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

Diyet, kilo takibi, aktivitelerin düzenlenmesi, hasta ve aile eğitimi, yakın takip farmakolojik olmayan yaklaşımlardandır.

Farmakolojik tedavinin amacı, öncelikle kalp yetmezliğini önlemektir. Kalp yetmezliği geliştirse tedavinin amacı, semptomları düzeltmek, progresyonu önlemek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve uzun dönem sağ kalımı sağlamaktır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ), beta-blokerler, diüretikler, digoxin ve spironolakton klavuzlarca önerilen kronik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan

ilaçlardır (21). Farmakolojik tedavi hastane dışı ve hastane içi tedavi olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

2.7.1. Hastane-Dışı Tedavi:

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa semptomatik kalp yetmezliği bulunan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan bütün hastalara ACE-İ tedavisi uygulanmalıdır. ACE-İ tedavisi ventrikül işlevini ve hastanın genel durumunu düzeltir, ağırlaşan kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve yaşam süresini arttırır (37).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan, hafiften şiddetliye kadar semptomatik (NYHA II-IV), miyokard infarktüsü ardından asemptomatik sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu bulunan, optimal dozda ACE-İ alan hastalarda beta bloker endikasyonu vardır. Beta-bloker tedavisi hastaneye yatışları azaltır, fonksiyonel kapasiteyi düzeltir, kalp yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatır ve mortaliteyi azaltır. Bu yararlı etkiler, farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, sol ventrikül EF ve iskemik ya da iskemik olmayan nedenlere bağlı bütün alt gruplarda gözlenmiştir (37). Kalp yetmezliği olan hastalarda farklı beta-blokerlerin klinik etkileri arasında farklılıklar olabilir (38,39). Buna göre yalnızca bisoprolol, carvedilol, metoprolol süksinat (21) ve nebivolol (37) kalp yetmezlikli hastalarda önerilir.

Aldosteron antagonistleri, LVEF \leq %35 ve NYHA sınıfı III-IV olan semptomatik kalp yetmezlikli hastaların tedavisine hiperkalemi ve ciddi böbrek bozukluğu yoksa düşük doz eklenmelidir. Aldosteron antagonistleri mortaliteyi ve hastaneye yatışları azaltır (21).

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa, optimum dozda ACE-İ ve beta-bloker tedavisine rağmen semptomatik olan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan bütün hastalara, eş zamanlı aldosteron antagonisti almıyor olmak koşuluyla tavsiye edilmektedir.

LVEF $<$ %40 olan semptomatik hastalarda hem ACE-I hemde ARB'ler tolere edilemiyorsa, alternatif olarak hidralazin ve izosorbid dinitrat (H-ISDN) kombinasyonu kullanılabilir. ACE-İ, beta-bloker ve ARB ya da aldosteron antagonisti tedavisine rağmen semptomların devam ettiği hastalarda tedaviye H-ISDN kombinasyonunun eklenmesi düşünülmelidir. Bu hastalarda H-ISDN tedavisi

ölüm riskini azaltabilir.

Digoksin, diüretik ve ACE-İ inhibitörü ile uygulanan optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden ve EF azalmış kalp yetmezliği hastalarına önerilebilir. Digoksin, hastaneye yatışları azaltır, semptomları düzeltir ancak sağkalım üzerine etkisizdir (40).

Diüretikler, kalp yetmezliği hastalarında pulmoner ve sistemik venöz konjesyon semptom ve bulgularının giderilmesini sağlar (41). Kalp yetmezliğinde sıvı retansiyonunu yeterli kontrol edebilen tek ajan olup diğer ajanlardan daha hızlı dispneyi düzeltir, egzersiz toleransını artırır. Eğer tolere edilebilirse, diüretikler her zaman ACE-İ ve beta-blokerlerle birlikte kullanılmalıdır (37,21).

2.7.2. Hastane-İçi Tedavi:

Optimal medikal tedaviye rağmen kalp yetmezliği hastalarının birçoğunda akut dekompanse atakları görülebilir. Bu durumda hastaneye yatırılma ve hemodinamik monitörizasyon gerekir. Bu hastalarda hemodinamik stabilizasyon için intravenöz vazodilatör ve/veya pozitif inotropik ajanlar kullanılır.

İntravenöz Vazodilatör İlaçlar:

İntravenöz vazodilatör ilaçlar, yeterli kan basıncında hipoperfüzyon bulguları ve azalmış diürezle birlikte konjesyon bulguları varsa dekompanse kalp yetmezliğinde tercih edilecek ilk ajanlardır. Direkt inotropik etkileri olmaksızın primer hemodinamik etkileri, ön yük ve ard yükü azaltmaktır (42).

En sık kullanılan vazodilatör ajanlar nitrogliserin, nitroprusside ve nesiritiddir. Nitroprussid ile potent hipotansiyon görülmesi ve nitrogliserin ile hızlı taşiflaksi gelişmesi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kullanımlarını kısıtlamaktadır. Nesiritid yeni sınıf vazodilatör ajandır. Nitrogliserinden daha az yan etkilere sahiptir (43) ancak güvenilirliği tartışmalıdır. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, nesiritidin akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde ölüm riskini artırdığı (44) ve renal fonksiyonlarda kötüleşme riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (45).

İntravenöz Pozitif İnotropik Ajanlar:

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse kalp yetmezliğinin kısa süreli tedavisinde kullanılan

PDF Eraser Free

ajanlardır (46). İnotropik ajanlar vazodilatör ve/veya diüretik uygulamasına rağmen hipoperfüzyon ya da konjesyon bulguları olması durumunda uygulanırlar (47,48). Dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile yatırılan hastalarda pozitif inotropik tedavi, direkt kardiyak debiyi arttırarak hemodinamik parametrelerde belirgin düzelme sağlar. İnotropik ilaçlar uygulanması gerektiğinde, uygulamaya mümkün olduğunca erken başlamalı ve yeterli organ perfüzyonu yeniden sağlandığında ve /veya konjesyon azaldığında tedavi en kısa sürede kesilmelidir. Hızlı semptomatik düzelme sağlamalarına rağmen, bu ilaçların hızlandırdığı bazı fizyopatolojik mekanizmalar miyokarda daha fazla hasara neden olarak ve artmış aritmi riskine bağlı olarak kısa ve uzun dönemli mortaliteyi artırırlar (49,50). Sıklıkla kullanılan pozitif inotropik ajanlar beta-agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleridir. Son zamanlarda, kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar olarak bilinen ve tolere edilebilirliği ve etkinliği klasik inotropiklere eşit ya da daha üstün bulunan yeni bir grup kullanıma girmiştir.

Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri:

Beta adrenerjik reseptör agonistleri, miyokardiyal beta reseptörleri uyararak, sıklıkla AMP'yi arttıran ve böylece hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükselterek pozitif inotropik etki sağlayan ajanlardır.

Dobutamin:

Dobutamin, başlıca beta 1 ve beta 2 reseptörleri, 3:1 oranında uyararak doza bağımlı inotropik ve kronotropik etkiler gösterir ve refleks sempatik tonusda azalma ile vasküler rezistansı düşürür (51). Düşük dozlarda ($\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$), alfa 1 reseptörleri stimüle etmez, bu sebeple periferik vasküler rezistansı artırmaz, hafif arteryel vazodilatasyon sağlayarak ard yükü azaltır ve atım hacmini arttırır (52). Genellikle infüzyona yükleme dozu olmaksızın $2-3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon hızıyla başlanır. Semptomlara, diüretik yanıtına ya da klinik duruma bağlı olarak infüzyon hızı titre edilerek, $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ düzeyine kadar yükseltilebilir. Yüksek dozda SKB hafifçe yükselebilir, aynı kalabilir ya da düşürebilir. Miyokard oksijen ihtiyacı artabileceği ve iskemi indüklenebileceği için taşikardiden sakınılmalıdır. Dobutamin genellikle doza bağımlı kalp hızını arttırır ancak bu artış diğer katekolaminlerden daha azdır. Bununla birlikte özellikle atriyal fibrilasyonda AV noddan iletimi kolaylaştırarak taşikardiye neden olabilir. Beta-bloker tedavisi uygulanan hastalarda, inotropik

etkinin sağlanabilmesi için dobutamin dozları 20 µg/kg/dk düzeyine kadar yükseltilebilir (53). İnfüzyonun kesilmesinden sonra ilacın eliminasyonu hızlıdır, yarı ömrü 2-3 dakikadır. Dobutamin infüzyonunun kesilmesi sırasında dozun adım adım düşürülmesi (dozun 2 µg/kg/dakikalık adımlarla azaltılması) ve eş zamanlı olarak oral tedavinin optimum düzeye çıkarılması gerekir. Uzun süren infüzyonlarda (24-48 saatten fazla) tolerans gelişir ve hemodinamik etkinlik azalır (51).

Dopamin:

Doğrudan ya da dolaylı yoldan beta-adrenerjik reseptörleri uyararak miyokard kontraktilesini arttıran ve kalp debisinde artışa yol açan bir inotropik ilaçtır. Düşük doz dopamin infüzyonu (≤ 2 µg/kg/dk) dopaminerjik reseptörleri uyararak renal arteryel vazodilatasyonla diürezisi artırır ancak diürez üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda (>2 µg/kg/dk) beta adrenerjik reseptörleri uyararak miyokard kontraktilesini ve kardiyak debiyi artırır, >5 µg/kg/dk dozunda ise alfa adrenerjik reseptörlere etki ederek periferik vasküler rezistansı arttırarak belirgin arteryel vazokonstrüksiyon oluşturur. Bu nedenle, hipotansif hastalarda yüksek dozlarda sol ventrikül ard yükünü, pulmoner arter basıncını ve pulmoner rezistansı arttırarak hemodinamik düzelmeye sağlar (51). Ancak taşikardi ve aritmi riski artar. Kalp hızı dakikada 100'ün üzerinde olan hastalarda dopamin ve dobutamin dikkatli kullanılmalıdır (54). Taşikardi ve aritmiler dopaminle dobutamine göre daha belirgindir. Bu sebeple dopamin, ileri dekompanse kalp yetmezliğinde pozitif inotropik ajan olarak tercih edilmez, düşük doz dopamin daha yüksek dobutamin dozlarıyla kombinasyon halinde uygulanır.

Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri:

Milrinon, amrinon ve enoksimon klinikte sık kullanılan tip III fosfodiesteraz enzim inhibitörleridir. Siklik AMP yıkımını inhibe eden bu ilaçlar, inotropik etki ve periferik vazodilatasyon sağlayarak kalp debisini ve atım hacmini arttırmakta ve eş zamanlı olarak pulmoner arter basıncında, pulmoner kama basıncında ve sistemik ve pulmoner vasküler dirençte azalma sağlamaktadır. Hücredeki etki noktaları beta-adrenerjik reseptörlere uzak olduğu için, eş zamanlı beta-bloker tedavisi sırasında PDEİ'lerin etkisi sürmektedir (55). Amrinon, trombositopeni ve hızlı toleransa yol açması nedeni ile artık sık kullanılmamaktadır (56). Milrinon ve enoksimon sürekli

infüzyon şeklinde uygulanmakta, kan basıncının iyi korunduğu hastalarda başlangıçta bir bolus dozu uygulanabilmektedir. Koroner arter hastalarında (KAH) orta derecede mortalite artışına yol açabilecekleri için, PDEİ'ler dikkatli uygulanmalıdır (57). PROMISE çalışması sonuçlarına göre (Prospective Randomized Milrinon Survival Evaluation) milrinon plaseboya göre bütün nedenlere bağlı mortaliteyi %28, kardiyovasküler mortaliteyi %34, ani ölüm riskini %69 oranında artırmıştır (4). Oral PDE III inhibitörleri (enoksimon ve vesnarinon) ile ilgili çalışmalarda mortalitede artış ile sonuçlanmıştır (58,59).

Kalsiyum Duyarlılaştırıcı Ajanlar:

Akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, levosimendan, pimobendan, MCI-154, EMD 53998 ve EMD-57033'ten oluşur. Son üçü halen deneysel aşamada olan ilaçlardır (60,61). Günümüzde klinik kullanımı en yaygın olan ilaç levosimendandır.

Levosimendan:

Etki mekanizması

Levosimendan, pyridazinone-dinirite türevi bir pozitif inotropik ajandır. Başlıca iki mekanizma ile kalp yetmezliğinde etkili olur. Bunlar, miyokard kontraktilitesini artırmak ve periferik vazodilatasyon sağlamaktır (5). Levosimendanın miyokardiyal kontraktiliteyi artırmadaki asıl etki mekanizması sitoplazmik kalsiyuma kardiyak troponin-C'nin duyarlılığını artırmasına dayanır (62,63). Bu etkileşim tropomiyozin de kalsiyumun tetiklediği yapısal değişiklikleri stabilize ederek aktin-miyozin çapraz köprülerini güçlendirir. İnotropik etki sırasında hücre içi kalsiyum düzeyini arttırmaz. Bu özellik nedeniyle diğer inotropiklerin neden olduğu hücre içi kalsiyum artışına bağlı oksijen tüketimi artışı ve aritmi gibi önemli istenmeyen etkilerin daha az görüldüğü ileri sürülür. Levosimendan ile olan duyarlılaşma kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır ve bu nedenle kontraktilemanlar sistolde inotropik etki sağlarken, diyastolde kalsiyum konsantrasyonu az olacağı için diyastolik gevşeme bozulmaz (51,64). Oysa pimobendan ve diğer ilaçlarla sağlanan troponin-C'nin kalsiyum duyarlılaşması hem sistolde hem de diyastolde olmaktadır: bu nedenle, bir yandan kontraktilete artarken diğer yandan gevşeme bozulabilmektedir (62). Levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki

ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arteriolar ve venöz dilatasyona neden olur (65,66). Bu etki mekanizması koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyondan sorumludur. Ayrıca, levosimendan PDE III'ü selektif olarak inhibe eder. Diğer kalsiyum duyarlılaştırıcıların PDE inhibisyonu terapötik dozlarda izlenirken, levosimendanın bu etkisi yalnızca terapötik düzeyin üzerindeki dozlarda izlenmiştir (67). Levosimendan ile oluşan kontraktıl performanstaki iyileşme ve vazodilatasyon, kalbin hem önyükünü hemde ardyükünü azaltır. Bu süreç miyokardın oksijen tüketimini artırmadan meydana gelir. Ayrıca, koroner arterlerde dilatasyon yapıcı etkisi nedeniyle levosimendanın anti-iskemik etkisi söz konusudur (68). Levosimendan yüksek dozlarda hücre içi yavaş kalsiyum akımını ve yavaş yanıt veren aksiyon potansiyelini artırır. Bu da levosimendanın yüksek dozlardaki kardiyak elektrofizyolojik etkilerinin diğer fosfodiesteraz enzim inhibitörlerine benzediğini gösterir. Düşük dozlarda daha çok pozitif inotrop ve vazodilatör etki gösterir. İleri evre kalp yetmezliğinde antiinflamatuvar apoptozisi önleyici etkisi (dolaşımda proinflamatuvar sitokinlerin ve solubl apoptoz mediyatörlerinin azalması) vardır (69). Akut kalp yetmezliği dekompanasyonu olan hastalarda levosimendan infüzyonu kalp debisini ve atım hacmini artırır, pulmoner kama basıncını, sistemik vasküler direnci ve pulmoner vasküler direnci düşürür.

Farmakokinetik özellikler ve eliminasyon

Levosimendan hızlı ve doğrusal bir dağılım gösterir (70). Sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında 4. saatte plazma doruk düzeyine ulaşır. Ancak daha hızlı etki istendiğinde yükleme dozu infüzyonu ile plazma doruk konsantrasyonuna 12 dakikada ulaşır. Levosimendan başta albümin olmak üzere %95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Klirens oranı 3.0 ml/dk/kg şeklindedir ve klirensi doza bağımlı değildir. Eliminasyonu konjugasyon ve ekskresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir (71). % 54'ü idrar ve %44'ü feçesle atılır. Levosimendan dozunun yaklaşık %5'i önce aktif bir metabolit olan aminofenilpiridazinona (OR-1855), daha sonra da daha aktif olan potent inotropik, kronotropik ve vazodilatatör etkili OR-1896 ya asetile edilir. OR-1896'nın oluşumu yavaşdır ve doruk konsantrasyona infüzyonun kesilmesinden yaklaşık 2 gün sonra ulaşır, %40'ı plazma proteinlerine bağlanır ve yarılanma ömrü yaklaşık 80 saattir. Buna paralel olarak levosimendanın farmakolojik etkileri ilacın

kesilmesinden sonra bir haftaya kadar devam eder (70). Levosimendanın metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamıştır; ancak, sitokrom P450'nin rol oynamadığı düşünülmektedir. Bu nedenle itrankanazol, warfarin ve etanol gibi ajanlarla önemli bir farmakokinetik etkileşimi yoktur (72,73). Levosimendanın pozitif inotropik etkisi beta-bloker veya kalsiyum kanal blokerlerinden etkilenmemektedir (74).

Levosimendanın klinik etkinliği

Levosimendanın pozitif inotropik etkisi pek çok klinik ve deneysel çalışmalarla değerlendirilmiştir. Levosimendanla yapılan randomize klinik çalışmalar, levosimendanın hastalarda semptomatik iyileşme ile beraber bozuk olan sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzelttiğini, plasebo ve dobutamine göre mortaliteyi azalttığını göstermiştir (75).

Levosimendan uygulanan ileri dönem kalp yetmezlikli hastaların hemodinamik parametrelerinde plaseboya göre anlamlı derecede düzelme gözlenmiştir. NYHA III-IV olan kalp yetmezlikli hastalarda (doz titrasyon çalışmasında) 6. saatte stroke volümde başlangıç değerine göre %25 artış, pulmoner kapiller uç basıncında %25 azalma saptanmıştır. Bu da levosimendanın hemodinamik parametreler üzerine etkisinin kısa sürede başladığını göstermektedir (49,76).

Levosimendan, hastaların fonksiyonel kapasitesinde de son derece anlamlı düzelmeler sağlamaktadır. Başlangıçta NYHA sınıfı IV olan hastaların levosimendan uygulamasından sonra 24. saatte sınıf III'e düştüğü ve hastaneden taburcu olurkende fonksiyonel sınıfın 2.7'e düştüğü görülmüştür (77).

Levosimendan uygulanan hastalarda miyokardiyal kan akımının standart tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir (78). Ayrıca levosimendanın iskemik alan perfüzyonunu düzelttiği, infarkt boyutunu küçülttüğü gösterilmiştir (79). Kobay kalplerde dobutamine kıyasla levosimendan, iskemi-reperfüzyon aritmilerini indüklememiştir (80). Yine başka bir çalışmada akut miyokard iskemisi olan hastalarda perkütan transluminal anjioplasti sonrasında stunning miyokard fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (81). Kardiyojenik şokla komplike akut miyokard infarktüsü hastalarda levosimendan kardiyak index ve LVEF'yi dobutamine göre istatistiksel anlamlı olarak artırırken PCWP 'da azalma

her iki ilaçta benzerdir (82). Levosimendan kalp kasında oksijen tüketim miktarını artırmamaktadır. Pozitron Emisyon Tomografisi kullanılarak yapılan bir çalışmada levosimendanın oksijen tüketimini %18 oranında artırırken, dobutaminin oksijen tüketimini %58 oranında artırdığı tespit edilmiştir (83). Bu sebeple beta adrenerejik ajanlar koroner arter hastalığı olanlarda iskemiye alevlendirebilir, akut miyokard infarktüsü sırasında infarkt büyüklüğünü artırabilir (84). Tüm bu etkiler levosimendani diğer inotropik ilaçlara kıyasla iskemik dekompanse kalp yetmezliğinde tercih edilecek bir ajan yapmaktadır. Bununla birlikte, birkaç deneysel çalışmada iskemi sırasında levosimendanın ventrikül aritmelerini artırdığı (85) ve miyokard kontraktilitesini azalttığı görülmüştür (86). Yine iskemik kardiyomiyopati hastalarda ventrikül aritmelerinde artış bildirilmiştir (87). Bu etki özellikle terapötik dozun 3 katından fazla olan 0.6 µg/kg/dk hızında görülmüştür (88).

Levosimendanın sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına yararlı etkilerine ilave olarak, birkaç deneysel ve klinik çalışmada sağ ventrikül performansını ve pulmoner hemodinamik parametreleri de iyileştirdiği gösterilmiştir (89-90).

Levosimendanla sağlanan hemodinamik iyileşmeler, kalp yetmezliği tanısında olduğu kadar prognoz ve tedaviye yanıtın göstergesi olan BNP düzeylerindeki azalmalarla da desteklenmektedir. BNP düzeyleri, hem levosimendan hem de dobutamin ile anlamlı olarak azalmakla beraber dobutaminin kısa etki süresi nedeniyle tedavi kesildikten sonra BNP düzeyleri tekrar artmaya başlarken, levosimendanın aktif metabolitleri ve uzun etki süresi nedeniyle BNP düzeylerinde azalma daha uzun süre devam etmektedir (91).

Dobutamin ve dopamine hemodinamik cevap beta-bloker tedavi alan hastalarda azalmakta ve inotropik etkiler için daha yüksek dozlara çıkılması gerekmektedir. LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in Severe Low-Output Heart Failure) çalışmasında; beta-bloker kullanan hastalarda dobutaminin kardiyak output ve PCWP üzerinde ki etkilerinin azaldığı ancak levosimendanın etkilerinin azalmadığı gösterilmiştir. Beta bloker tedavisi almakta olan dekompanse kalp yetmezliği olgularında levosimendan tedavisi ile daha olumlu nörohormonal yanıt oluşmakta, NT-proBNP düzeylerinde daha belirgin azalma meydana gelmektedir (92).

Levosimendan uygulanan hastalarda renal perfüzyonda düzelme ve idrar çıkışlarında belirgin bir artış saptanmıştır (93). Levosimendanın ileri dönem kalp yetmezlikli hastalarda, semptom ve prognozla korele olan BNP, IL-6 ve IL-10 ve apoptotik göstergenin serum belirteçleri olan solubl FAS/Sfas ligandın serum düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (94,95).

Levosimendanın Güvenilirliği

Klinik çalışmalarda, akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde levosimendanın genellikle iyi tolere edildiği gösterilmiştir. En sık bildirilen istenmeyen olaylar başağrısı ve hipotansiyondur. Bu etkiler levosimendanın vazodilatör etkisine bağlanmaktadır (49, 87, 96). Bildirilen diğer yan etkiler ise bulantı, kusma, baş dönmesi, taşikardi ve ventriküler ekstrasistollerdir. REVIVE-2 (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) çalışmasında %50, SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) çalışmasında %15.5 oranında hipotansiyon bildirilmiştir (96,97). LIDO çalışmasında; dobutaminle karşılaştırıldığında levosimendan grubunda en sık görülen istenmeyen etkiler başağrısı %14 ve hipotansiyon %9 olarak bildirilmiştir (95) ve anjina pectoris, myokardiyal iskemi ve hız-ritm bozuklukları dobutamin grubunda levosimendan grubuna göre daha fazla bulunmuştur (95). Levosimendanla yapılan çalışmalar; supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi ve proarritmi riski açısından levosimendanın standart tedaviden farksız olduğunu göstermiştir (5). Üç yüz seksen altı hastanın incelendiği 10 klinik çalışmada levosimendan veya plasebo verilen hastalar arasında nonsustained ventriküler taşikardi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (5). Ancak son çalışmalarda levosimendana bağlı aritmik yan etki sıklığında artış gözlenmektedir (97,98). REVIVE I çalışmasında levosimendan ve standart tedavi gruplarında en sık görülen istenmeyen olaylar sırasıyla hipotansiyon (%50 ve %36), ventrikül taşikardisi (%25 ve %17), kalp yetersizliğinde kötüleşme (%23 ve %27) ve AF'dur (%8 ve %2). SURVIVE (97) çalışmasında levosimendan ve dobutamin gruplarında tedavi sonrası 31 günü kapsayan ciddi istenmeyen olaylar sırasıyla atriyal fibrilasyon (9.1 ve %6.1), kalp yetmezliğinin kötüleşmesi (%12.3 ve %17), hipotansiyon (%15.5 ve %13.9) ve ventrikül taşikardisidir (VT) (%7.9 ve %7.3).

Levosimendan, hemoglobin, hematokrit ve serum potasyum seviyelerinde

hafif düşmeye neden olabilir (99). Klinik çalışmaların çoğunda, levosimendan ile kalp yetmezliği tedavisinde rutin kullanılan ilaçlar (ACE-İ, beta-blokerler, digoksin, furosemid ve spirinolakton) arasında ciddi etkileşim bildirilmemiştir (98, 100, 101). Fakat levosimendan ile birlikte nitrat tedavisi vazodilatasyona sebep olup sistolik kan basıncını düşürebilir ve ortostatik hipotansiyona yol açabilir (88). Levosimendan infüzyonu kesildikten sonra rebound olayı bildirilmemiştir. Terapötik dozlarda levosimendan QT aralığını hafif uzatır ve önerilenden daha yüksek dozlarda kullanıldığında QT aralığında uzama daha belirgin olur (102). Gebelerde kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir ve emziren anne sütüne ekskresyonu bilinmemektedir.

Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar, Doz ve Uygulama

Berberinde konjesyon olsun veya olmasın periferal perfüzyon bozukluğu (hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma) geliştiğinde ya da uygun dozdaki diüretik ve vazodilatör tedaviye dirençli pulmoner ödem varlığında intravenöz pozitif inotropik ajanların kullanılma endikasyonu vardır. Avrupa Kardiyoloji Derneği akut ve kronik kalp yetmezliği tanı ve tedavisine yönelik 2008 klavuzunda kardiyak sistolik disfonksiyon sonucu düşük debili kalp yetmezliği olan ve hipotansiyonu olmayan ciddi semptomatik hastalarda levosimendan tedavi önerisi sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olarak yer almıştır. Levosimendanla ilgili çalışma populasyonları dikkate alındığında, NYHA sınıf III-IV, EF<%30-35, intravenöz diüretik ve vazodilatör tedaviyi içeren medikal tedaviye yanıt alınamayan semptomatik akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda levosimendan kullanılabilir (96,100- 103) .

Levosimendan, ventrikül doluşu ve çıkışını etkileyen önemli mekanik tıkanıklıklar, ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı <85mmHg) ve taşikardi, ciddi böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 ml/dk), ileri derecede karaciğer bozukluğu ve torsade de pointes tipi VT öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Hafif ve orta derecede böbrek ve karaciğer hastalığı, aneminin eşlik ettiği iskemik kalp hastalığı, taşikardi veya hızlı ventrikül yanıtli atriyum fibrilasyonu, devam eden koroner iskemi, etyolojisine bakmaksızın uzamış QTc varlığında levosimendan dikkatle ve yakın monitörizasyon eşliğinde uygulanmalıdır.

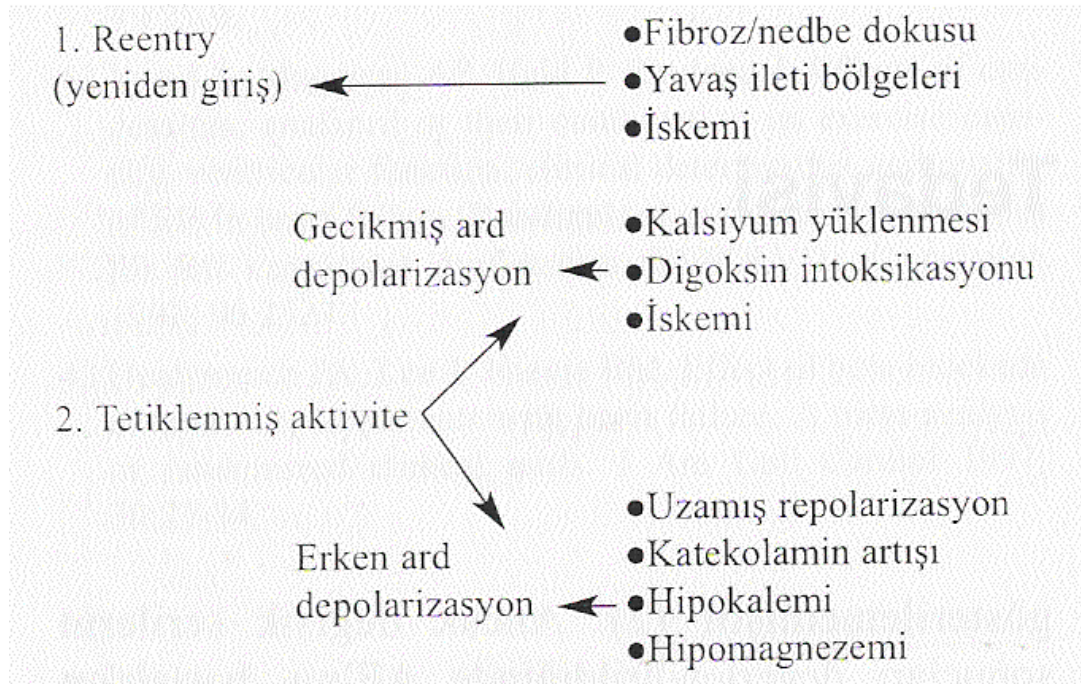
Önerilen tedavi dozu, 10 dakika 6-24 µg/kg yüklemeyi takiben 24 saat boyunca 0.05-0.2 µg/kg/dk sürekli infüzyon şeklindedir (42). Sürekli infüzyonla tam

terapötik etkinliğe yaklaşık 4 saatte ulaşılabilirdiği için, hızlı etkinliğin istendiği hastalarda yükleme dozu önerilmektedir. Ancak sistolik kan basıncı <90mmhg olan hastalarda yükleme dozundan kaçınılmalıdır (42). Hipotansiyon ve taşikardi oluşması halinde doz 0.05 µg/kg/dk'ya düşürülür ya da tedavi sonlandırılır. Eğer başlangıç dozu tolere edilmiş ve daha fazla hemodinamik yanıtı ihtiyaç duyuluyorsa doz 0.02 µg/kg/dk'ya çıkarılabilir. Levosimendan tedavisi boyunca kalp hızı, kan basıncı, EKG ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Levosimendanın hemodinamik etkileri aktif metabolitleri nedeni ile infüzyon kesildikten sonra da devam etmektedir. Tüm hemodinamik etkilerin süresi tam olarak belirlenmemiştir. Kan basıncı üzerine etkileri 3-4 gün, kalp hızı üzerine etkisi 7-9 gün devam eder. Bu sebeple, infüzyon bittikten sonra en az 3 gün veya hasta klinik açıdan stabil olana kadar non-invazif monitörizasyon önerilir (104).

2.8.Kalp Yetmezliğinde Aritmiler:

Kalp yetmezliği seyrinde görülen aritmilerin klinik ve prognoz açısından önemleri oldukça farklıdır. Kalp yetmezliğinde aritmilerin oluşmasına etkili olan faktörler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2.1:Kalp yetmezliğinde aritmi oluşum mekanizmaları ve aritmojenik faktörler.



Atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliğinde en sık gelişen aritmidir. Kalp yetmezliğinin uzun dönem takibinde AF sıklığına ait kesin veriler olmamakla beraber AF prevalansı %15-20 olarak bildirilmiştir. Genelde yaşamsal tehlike oluşturmamasına karşın, başlaması semptomların ağırlaşmasına, tromboembolik komplikasyon riskinin artmasına ve uzun dönemli sonlanımların daha kötü olmasına yol açabilir (105). Ancak AF'nin mortaliteye etkisi henüz tartışmalıdır. VHeFT-I ve VHeFT-II çalışmalarında AF'nin prognoza etkisi gösterilememiş olup AF'nin hastalığın ileri evrelerinde (NYHA III-IV) prognoza etkili olabileceği düşünülebilir (106).

Ventriküler aritmiler, özellikle dilate sol ventrikül ve düşük EF bulunan kalp yetmezliği hastalarında sık görülür. Kalp yetmezliğinde görülen ani ölümlerin %35-45'inden sorumludurlar. Kalp yetmezliği hastalarında sık görülen ventriküler erken atımlar (VPC) genelde klinik olarak asemptomatiktir (107). Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon ise ani ölüm riski oluşturduklarından hem klinik tablo hemde prognoz açısından önem taşırlar. Kalp yetmezlikli hastalarda ortalama olarak %87 ikili ve/veya multiform/multifokal VPC'ler, %54 nonsustained VT (NSVT) atakları tespit edilmiştir (108). Ventriküler aritmiler mortalite için bağımsız prediktördürler. Özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile beraber olunca ani ölüm oranı artmaktadır (108-110).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için 5 Kasım 2008 tarihli 06 karar sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm vakalar çalışma hakkında bilgilendirildi.

Çalışmaya akut dekompanse kalp yetmezliği (istirahatte nefes darlığı, çarpıntı, yorguluk, 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 veya levosimendan infüzyonu verilen, yaş ortalaması 68±10 yıl olan, 36 erkek, 14 kadın toplam 50 olgu alındı. Çalışmaya dahil olan 50 olgunun 25'i levosimendan (Simdax®, Orion Pharma, Finland), 25'i dobutamin (Dobutamin®, Abott, IL, USA) infüzyonu ile inotropik destek aldı. Tüm hastalardan kalp yetmezliği klavuzlarında önerildiği ve kalp yetmezlikli 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) düzeylerine bakıldı. 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. Ayrıca ciddi kapak hastalığı, hipertrofik obstruktif kardiyomyopati, ciddi hepatik ve renal yetmezliği bilinen hastalar ile kan basıncı 90/60 mmHg altında olan ve atriyum fibrilasyonu ya da flutter bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

İskemik kalp yetmezliği etyolojisi olan olgular son 6 ayda yapılmış olan koroner anjiyografileri ile çalışma sırasında hastaneden çıkmadan önce yapılan koroner anjiyografi verileri dikkate alınarak belirlendi. Koroner anjiyografide >%50 darlık saptanan olgularda iskemik kalp yetmezliği etyolojisi varlığı kabul edildi. Koronerleri normal olgular ile nonkritik kenar düzensizliği bulunan olgular non-iskemik kalp yetmezliği etyolojisi bulunduğu kabul edildi.

Pozitif inotropik destek ihtiyacı olan hastalar intravenöz levosimendan (n=25) veya dobutamin (n=25) olmak üzere 1:1 randomize edildi. Levosimendan 12 mcg/kg

PDF Eraser Free

10 dakikalık yükleme dozunu takiben, 0.1 mcg/kg/dakika dozunda başlanıp 1 saat sonra doz tolere edildiyse 0.2 mcg/kg/dakika dozuna çıkılıp 23 saat devam edildi. Tolere edemeyen olgularda doz 0.05 mcg/kg/dakika'ya düşüldü. SKB'ye göre tekrar titre edilerek 0.2 mcg/kg/dakika'ya çıkılması hedeflendi. Dobutamin infüzyonu 10 mcg/kg/dakika dozunda yükleme dozu yapılmadan 24 saat verildi. İnfüzyonlar sırasında yakın kan basıncı, nabız ve diürez takibi yapıldı. Levosimendan ve dobutamin tedavisinin aritmi üzerine etkilerini değerlendirebilmek amacıyla tüm hastaların infüzyon öncesi 24 saat ve infüzyona başladığında 24 saat olmak üzere iki kez 24 saatlik holter kayıtları alındı. Holter kayıtlarının analizinde ventriküler aritmiler için 24 saatteki toplam VPC, couplet ve üç veya fazla ardışık VPC için ventriküler taşikardi atağı sayısı değerlendirildi. VT 30 sn'den kısa süreli olduğunda nonsustained, 30 sn'den uzun süreli olduğunda sustained VT atağı olarak kabul edildi. Supraventriküler aritmiler için 24 saatteki toplam supraventriküler atım (SVPC) sayısı ve paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) atağı sayısı değerlendirildi. Tüm hastaların bazal ve infüzyon sonrası 2 boyutlu transtorasik EKO ile apikal dört boşluk görüntümeden *'modifiye Simpson'* yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü ve formal ekokardiyografik ölçümlerine bakıldı. 6 dakikalık yürüme testi ile bazal ve pozitif inotrop infüzyonu sonrası fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildi. İnfüzyon öncesi bakılan tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kreatinin, BUN ve kardiyak enzim düzeylerine inotropik tedavi sonrası tekrar bakıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 13.0 for Windows yazılımı kullanıldı. İstatistiksel analiz, tüm çalışma grubunun verilerinin değerlendirilmesine ek olarak, kullanılan pozitif inotropik ajan tipine göre oluşturulan subgrup analizlerine göre de yapıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizinde, normalite testi, student t testi, Mann-Whitney U testi, eşleştirilmiş t testi, Wilcoxon t testi, Ki kare testleri kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya dekompanse kalp yetmezliği kliniği ile hospitalize edilen, sinüs ritminde, ekokardiyografide EF<%35 olan toplam 50 olgu alındı. Olguların genel özellikleri tablo 4.1’de gösterilmiştir. Olguların 43’ünde iskemik, 7’sinde non-iskemik kalp yetmezliği etyolojisi vardı. İskemik kalp yetmezliği etyolojisine sahip hastalardan 30’unda koroner anjiyografi ile %90’ın üzerinde kritik darlık, 10 ‘unda ise %70-90 kritik darlık tespit edildi. Non-iskemik etyolojili hastalardan 3’ünde koroner anjiyografide koronerler normal ya da <%50 darlık saptandı.

Tablo 4.1: Çalışma grubunun temel özellikleri.

Yaş, yıl	68±10
Cins, E, n(%)	36E (%72)
Boy, cm	168±8
Kilo, kg	74±12.8
Diyabet, n (%)	27 (%54)
Hipertansiyon, n(%)	25 (%50)
Hiperlipidemi, n(%)	10 (%20)
Sigara, n(%)	11 (%22)
Hereditate, n(%)	11 (%22)
KY etyolojisi	
İskemik, n(%)	43 (%86)
Dilate, n(%)	7 (%14)
Medikasyon	
ACE-İ,n(%)	34 (%68)
Beta-bloker, n(%)	23 (%46)
Diüretik, n(%)	28 (%56)
Digoxin, n(%)	12 (%24)

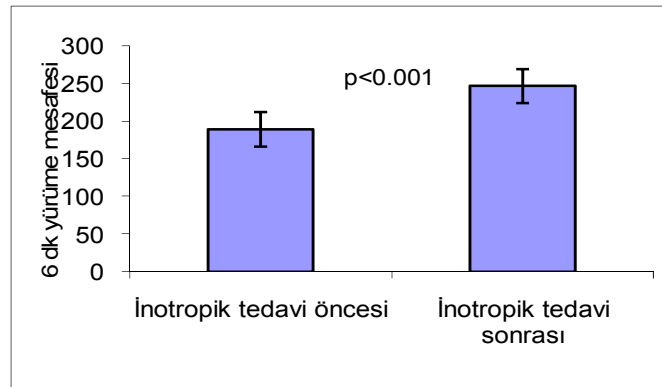
Çalışmaya alınan tüm grupta (n=50) inotropik tedavi sonrasında semptomatik düzelme gözlemlendi. Hastaların inotrop infüzyonu sonrası LVEF’lerinde ve 6 dk yürüme mesafelerinde istatistiksel anlamlı artış gözlemlendi (tablo 4.2, şekil 4.1). Hematokrit, CK-MBm düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma gözlemlenirken, BUN ve Cr düzeylerinde istatistiksel anlamlı artma gözlemlendi (tablo 4.2). Hemoglobün, hsCRP,

elektrolit (Na, K) ve troponin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadı (tablo 4.2).

Tablo 4.2: Pozitif inotropik tedavinin klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlere etkisi.

	İnotropik tedavi öncesi	İnotropik tedavi sonrası	p
Hgb, mg/dl	12.7±1.7	12.5±1.6	0.121
Hct, %	37.8±5.2	36.9±5	0.036
BUN, mg/dl	31.5±18	37.7±18	0.001
Cr, mg/dl	1.3±0.50	1.4±0.51	=0.034
Na, mg/dl	137±6	135±4.5	0.052
K, mg/dl	4.7±0.5	4.6±0.5	0.324
Troponin, ng/ml	0.09±0.29	0.09±0.28	0.369
CK-MBm, ng/ml	2.65±6.76	2.11±5.77	0.004
HsCRP, mg/L	31.6±47.1	35.2±44.6	0.754
LVEF, %	24±6.8	27±7.4	<0.001
6 dk yürüme, m	189±132	246±129	<0.001

Cr: kreatinin, Na: sodyum, K:potasyum, Hb: hemoglobin, Hct: hematokrit, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu



Şekil 4.1:İnotropik tedavi öncesi ve sonrasında ortalama 6 dk yürüme mesafeleri.

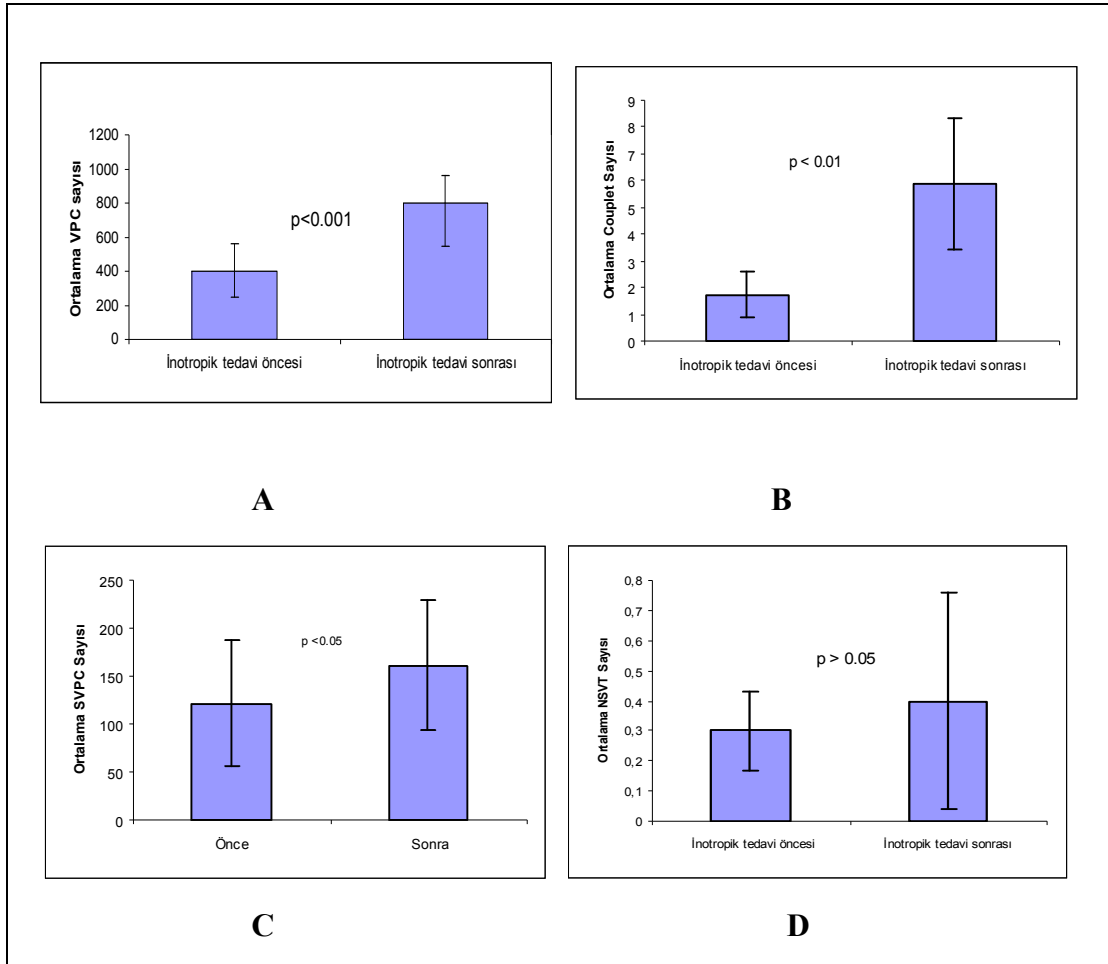
Tüm grupta ortalama kalp hızı, inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre

PDF Eraser Free

istatistiksel anlamlı arttı (tablo 4.3). 24 saatteki toplam VPC sayısı, couplet sayısı ve SVPC sayısı tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel anlamlı arttı (tablo 4.3, şekil 4.2 A, B ve C). NSVT atak sayısında tedavi sonrası artış olmakla birlikte istatistiksel anlamlı değildi (tablo 4.3, şekil 4.2 D)

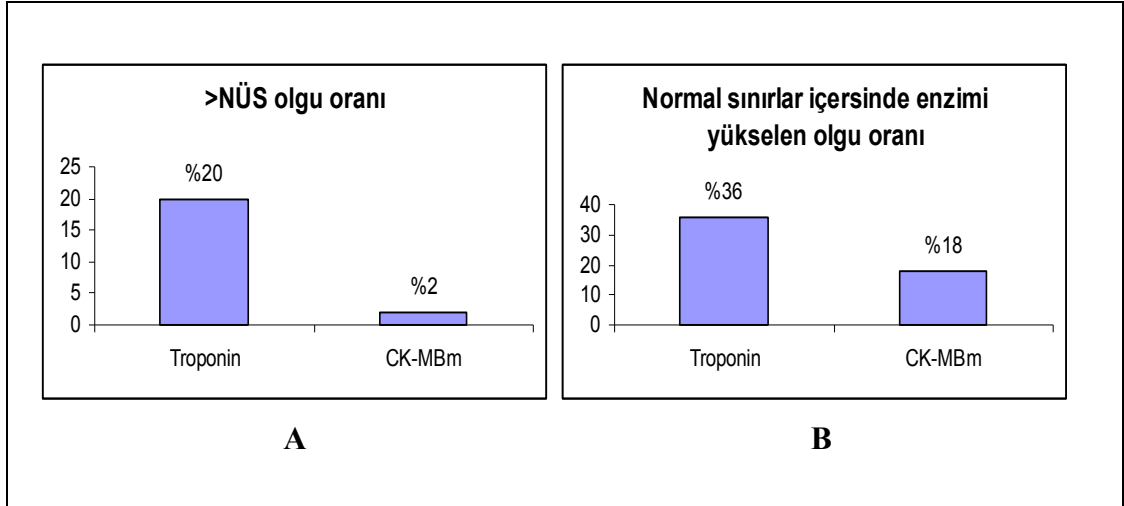
Tablo 4.3:İnotropik tedavinin ventriküler ve supraventriküler aritmiler üzerine etkisi.

	İnotrop öncesi	İnotrop sonrası	p
Kalp hızı, atım/dk	76±14	82±15	<0.001
VPC/24 saat	403±1091	803±1831	<0.001
Couplet/24 sa	1.7±6	5.8±17	=0.003
SVPC/24 sa	38.7±109	88±239	=0.037
PAF atak sayısı/24 sa	0.08±0.5	0.22±1	0.180
NSVT atak sayısı/24 sa	0.3±0.9	0.4±2.5	=0.439



Şekil 4.2: İnotrop infüzyonu öncesi ve infüzyon sırasındaki 24 saatlik ventriküler ve supraventriküler aritmiler.

Pozitif inotropik tedavinin kardiyak enzimler üzerindeki etkileri, bazal kardiyak enzimleri normal sınırlar içerisinde olup inotropik infüzyonu sonrası normalin üst sınırını (NÜS) geçenler ve normal sınırlar içerisinde enzimi yükselenler şeklinde sınıflandırılarak değerlendirildi. Hastalardan 7'sinde bazal enzim değerleri >NÜS idi. Pozitif inotropik tedavi sonrasında hastaların 10'unda (%20) troponin düzeyleri NÜS'nı geçerken, 1'inde (%2) CK-MBm düzeyleri NÜS'nı geçti (Şekil 4.3 A). Hastaların 18'inde (%36) troponin düzeylerinde, 9'unda (%18) CK-MBm düzeylerinde normal sınırlar içinde yükselme gözlemlendi (Şekil 4.3 B).



Şekil 4.3: Pozitif inotropik tedavinin kardiyak enzimler üzerine etkisi.

Levosimendan ve dobutamin tedavi gruplarının bazal karakteristik özellikleri tablo 4.4 'de gösterilmiştir. İnotropik tedavi grupları arasında sigara içen hasta sayısı dışında, anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.4: İnotropik Tedavi Gruplarına Göre Bazal Karakteristik Özellikler.

	Levosimendan (25 olgu)	Dobutamin (25 olgu)	p
Yaş, yıl	67±11.5	69±10	0.620
Cinsiyet, E, n(%)	21(%84)	15 (%60)	0.114
Boy, cm	168±7.5	167±8.6	0.782
Kilo, kg	73±12	75±14	0.634
Diyabet, n (%)	11 (%44)	16 (%64)	0.256
Hipertansiyon, n(%)	9 (%36)	16 (%64)	0.089
Sigara, n (%)	10 (%40)	1 (%4)	=0.005
Hiperlipidemi, n(%)	3 (%12)	7 (%28)	0.289
Hereditate, n(%)	5 (%20)	6 (%24)	1.0

Tablo 4.4: Devamı

Medikasyon			
ACE-inh, n(%)	11 (%44)	12 (%48)	1.0
Beta bloker, n(%)	15 (%60)	19 (%76)	0.364
Diüretik, n(%)	14 (%56)	14 (%56)	1.0
Digoxin, n(%)	5 (%20)	7 (%28)	0.742

Levosimendan (n=25) ve dobutamin (n=25) gruplarının bazal LVEF, 6 dk yürüme mesafeleri ve biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (tablo 4.5).

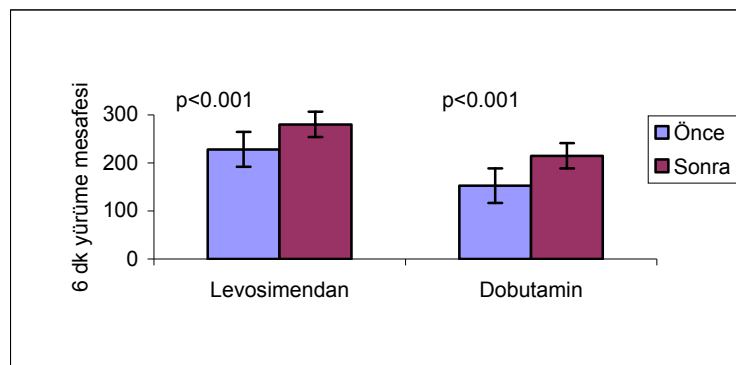
Hem levosimendan hem de dobutamin infüzyonları sonrasında, infüzyon öncesi değerlere göre, LVEF ve 6 dk yürüme mesafelerinde istatistiksel anlamlı artış gözlemlendi (tablo 4.5, şekil 4.4). Her iki grupta BUN düzeylerinde istatistiksel anlamlı artma oldu (tablo 4.5). Levosimendan grubunda CK-MBm düzeyinde istatistiksel anlamlı azalma gözlemlendi (tablo 4.5). Her iki grupta ortalama troponin ve elektrolit düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlemlenmedi (tablo 4.5).

Sodyum ölçümleri dışında, levosimendan ve dobutamin sonrası Hb, Hct, K, BUN, Cr, hsCRP, kardiyak enzim düzeyleri ile LVEF ve 6 dk yürüme mesafeleri arasında istatistiksel farklılık bulunamadı (tablo 4.5). Dobutamin infüzyonu sonrası Na düzeyi, levosimendan sonrası sodyum düzeyi ile karşılaştırıldığında daha düşük ancak normal sınırlar içinde olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 4.5: Levosimendan ve dobutamin tedavisinin klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlere etkisi.

	Levosimendan(n=25)			Dobutamin(n=25)		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
Hgb, gr/dl	12.8±1.7	12.7± 1.8	0.303	12.5 ± 1.7	12.3± 1.5	0.504
Hct, %	38.8± 5.2	37.3± 4.9	0.085	37.2±5.2	36.5±5.1	0.228
Na, mg/dl	137.7± 4.6	136.6 ± 4.6	0.316	136.3±7.2	134±3.9 *	0.097
K, mg/dl	4.6±0.5	4.6± 0.4	0.598	4.8±0.6	4.5± 0.5	0.081
BUN, mg/dl	31.9±19.8	39±19.4	=0.008	31.2±16.9	36.5±18.3	=0.008
Cr, mg/dl	1.3±0.5	1.4 ±0.5	0.200	1.2±0.4	1.4± 0.5	0.071
hsCRP, mg/L	26.5±37.3	26.8± 48.3	0.859	36.7±55.6	41.5 ± 42.6	0.695
Troponin, ng/ml	0.13±0.4	0.15±0.3	0.402	0.05±0.08	0.04± 0.05	0.558
CK-MBm, ng/ml	3.78± 9.3	2.8± 8.2	=0.001	1.5± 1.7	1.4± 1.3	0.627
LVEF, %	24±6.7	27.5±7.7	<0.001	23±7	27±7.2	<0.001
6 dk yürüme(m)	228±145	280±143	<0.001	152±110	214±108	<0.001

*p<0.05; levosimendan sonrası ile karşılaştırıldığında



Şekil 4.4: Levosimendan ve dobutamin tedavileri öncesi ve sonrası ortalama 6 dk yürüme mesafeleri.

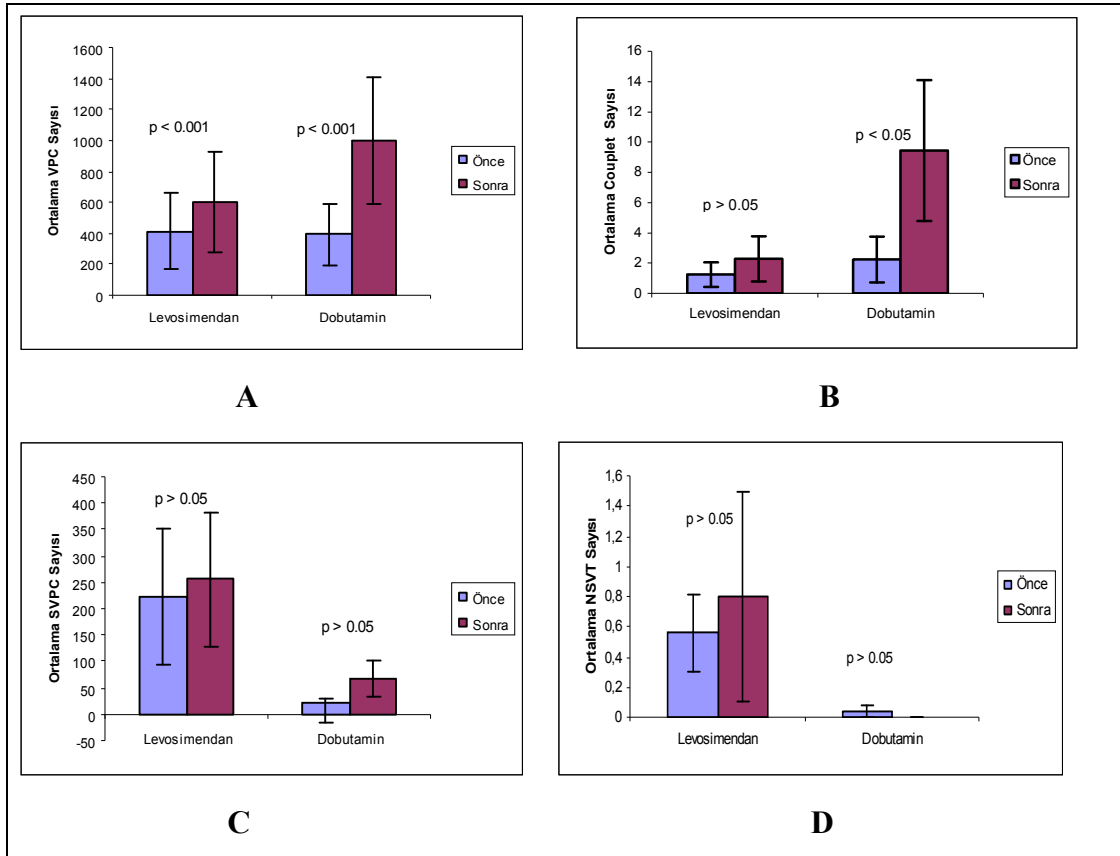
Levosimendan ve dobutamin gruplarının bazal kalp hızı, 24 saatteki VPC, couplet ve SVPC sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark yokken (tablo 4.6) bazal NSVT atak sayıları levosimendan grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (tablo 4.6).

Levosimendan ve dobutamin infüzyonları ile kalp hızında istatistiksel anlamlı artış gözlenirken bu anlamlılık dobutamin grubunda daha fazla idi (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.001$, tablo 4.6). 24 saatteki toplam VPC sayıları, infüzyon öncesi değerlere göre her iki grupta istatistiksel anlamlı artış gösterdi (tablo 4.6, şekil 4.5 A). Couplet sayısında her iki grupta infüzyon sonrası artma gözlenirken bu artış yalnızca dobutamin grubunda istatistiksel anlamlı idi ($p<0.05$, tablo 4.6, şekil 4.5 B). Her iki grupta 24 saatteki SVPC sayısında artış olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (tablo 4.6, şekil 4.5 C). Levosimendan grubunda NSVT atak sayısında istatistiksel anlamlı olmayan artış gözlemlendi (tablo 4.6, şekil 4.5 D), dobutamin grubunda ise NSVT atağı sayısında artış gözlenmedi.

Tablo 4.6: Levosimendan ve dobutamin tedavisinin ventriküler ve supraventriküler aritmiler üzerine etkisi.

	Levosimendan(n=25)			Dobutamin(n=25)		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
Kalp hızı, atım/dk	77±14	80 ± 15	=0.036	76 ±15	86±16	<0.001
VPC/24 sa	414±1214	606±1628	<0.001	393±977	1000±2027	<0.001
Couplet/24 sa	1.24±4.08	2.28± 7.4	0.093	2.24± 7.5	9.44± 23	=0.012
SVPC/24 sa	57±146	109±291	0.074	20± 48	67± 176	0.221
PAF atak sayısı/24 sa	0.16±0.62	0.44±1.41	0.180	0	0	-
NSVT atak sayısı/24sa	0.56± 1.2	0.8± 3.5	0.596	0.04± 0.2*	0	0.317

* $p<0.05$, levosimendan öncesi ile karşılaştırıldığında



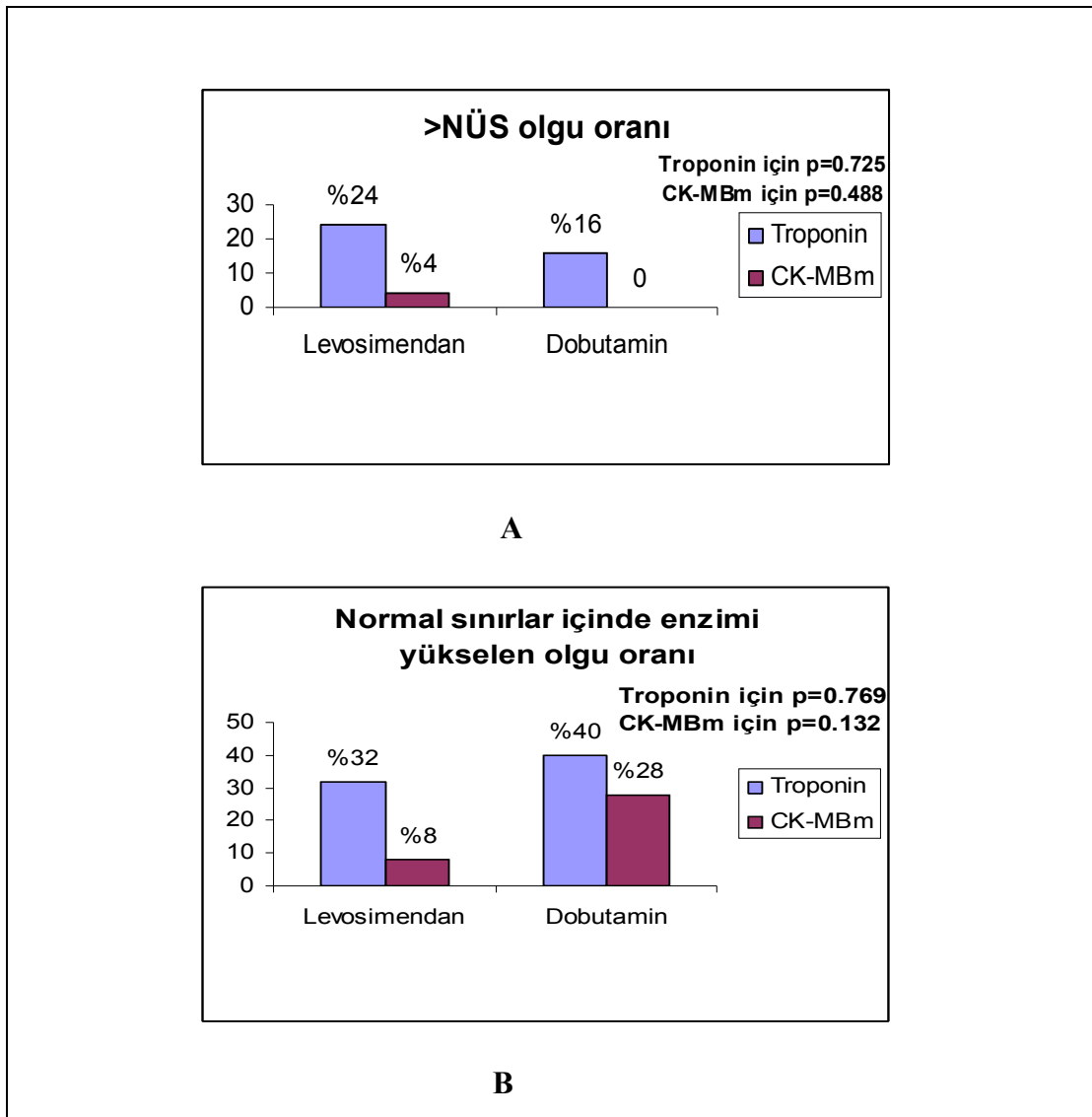
Şekil 4.5: Levosimendan ve dobutamin infüzyonu öncesi ve infüzyon sırasındaki 24 saatlik ventriküler ve supraventriküler aritmiler.

Levosimendan ve dobutamin infüzyonları sonrası, grupların kalp hızı, VPC, couplet, SVPC ve NSVT atağı sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Levosimendan ve dobutamin infüzyonları sırasında, her iki grupta da malign ventriküler aritmi gözlenmedi. Levosimendan infüzyonu alan hastalardan iki tanesinin bazal holter kayıtlarında kısa süreli toplam dört PAF atağı gözlemlendi. İnfüzyon sırasındaki holter kayıtlarında ise toplam onbir PAF atağı gözlemlendi. Dobutamin infüzyonu alan hastalar arasında infüzyon öncesi PAF atağı olan yoktu ve infüzyon sırasında da gelişmediği görüldü.

Kardiyak enzim düzeylerindeki değişiklikler açısından subgrup analizleri yapıldı. Levosimendan ve dobutamin grupları arasında kardiyak enzimlerinde NÜS'ü geçen ve normal sınırlar içinde enzimi yükselen hasta sayıları açısından istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$). Levosimendan grubunda 6(%24) hastada troponin

değerleri >NÜS, 1(%4) hastada CK-MBm değerleri >NÜS iken dobutamin grubunda 4(%16) hastada troponin değeri >NÜS saptandı, CKMBm değerleri >NÜS olan hasta olmadı (şekil 4.6A). Levosimendan grubunda troponin ve CKMBm düzeylerinde normal sınırlar içinde yükselme sırasıyla 8 (%32) ve 2 (%8) hastada olurken dobutamin grubunda 10 (%40) ve 7 (%28) hastada normal sınırlar içinde enzim değerlerinde yükselme oldu (şekil 4.6 B).



Şekil 4.6: Levosimendan ve dobutamin tedavisinin kardiyak enzim düzeyleri üzerine etkisi.

PDF Eraser Free

Dobutamin grubundaki tüm hastalar 10 mcg/kg/dakika dozunda 24 saat infüzyon alırken, levosimendan grubunda bir olguda ciddi hipotansiyon nedeniyle infüzyon yarıda kesildi. 3 olguda ise tolere edememesi nedeniyle 0.01 mcg/kg/dakika dozundan infüzyona devam edildi.

5.TARTIŞMA

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliği olan hastaların ventrikül aritmileri ve ani ölüm açısından yüksek riskli olduğu bilinmektedir (111). Akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan pozitif inotropik ajanların da aritmileri tetiklediği ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (112). Günümüzde en sık kullanılan inotropik ajanlar beta-adrenerjik reseptör agonistleri (örn.dobutamin) ve fosfodiesteraz inhibitörleridir. Beta adrenerjik reseptör agonistleri, miyokardiyal beta reseptörleri uyararak cAMP'yi artırır, fosfodiesteraz inhibitörleri ise cAMP'yi parçalayan FDE enzimini inhibe ederek miyokarda cAMP yıkımını azaltırlar. cAMP artınca hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ve miyokard kontraktilesi artar. Ancak kontraktilesinin artmasıyla daha fazla enerji ve oksijen tüketimi olur. Ayrıca, hücre içi kalsiyum artışı kardiyotoksik ve aritmojenik etki gösterir. Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek re-entry ve after-depolarizasyon mekanizmalarıyla aritmileri tetikler (50,113). Artan aritmi sıklığı artmış mortaliteyi de beraberinde getirir. Burger ve ark. (114) dobutamin verilen dekompanse KY'li hastalarda ciddi ventriküler aritmilerin belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir. OPTIME-CHF çalışmasında (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure), milrinon ile tedavi edilen non-iskemik hastalarda iskemik hastalara göre sürekli ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir (115). 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 yetmezliği 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 (116). Ayrıca, özellikle adrenerjik agonistler olmak üzere pozitif inotropik ajanlar, miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak miyokard iskemisine ve malign aritmilere zemin hazırlayabilmektedir. Beta-agonistlerle adrenerjik reseptörlerin uzun süre uyarılması sonucunda gelişen beta-reseptör down-

regülasyonu da bu ilaçların başka bir dezavantajını oluşturmaktadır (117). Bu nedenle semptomatik düzelme ile birlikte artmış aritmi riskine neden olmayan daha ideal pozitif inotrop arayışı gündeme gelmiştir. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu değiştirmeden miyokardiyal kontraktiliteyi arttıran kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar ön plana çıkmıştır. Kalp yetmezliğinin akut alevlenmesinin kısa dönem tedavisi için geliştirilen, hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaksızın kardiyak troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin kalsiyuma olan duyarlılığını arttıran ve vazodilatatör etkiye sahip yeni ve farklı bir inotropik ajan olarak levosimendan bunlardan biridir. Miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmadığı ve proaritmik etki göstermediği kabul edilmektedir (49, 96, 97,104). Ayrıca levosimendanın myosit ve vasküler potasyum kanallarını açarak sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona yol açıp miyokardiyal ön yük ve ard yükte azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (118). Bu etkisini koroner damarlarda da göstererek miyokardiyal kan akımını artırdığı ve buna karşın miyokardın oksijen tüketimini arttırmadığı saptanmıştır (118).

Klinik çalışmalarda akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde levosimendan genellikle iyi tolere edilmiştir. Bugüne kadar levosimendanla yapılan çalışmalarda, aritmi insidansını diğer ajanlara göre daha az oranda artırması nedeniyle daha güvenli bir inotropik ajan olarak tanımlanmıştır. Levosimendanın aritmojenik etkilerini değerlendiren plasebo kontrollü çalışmalar bulunmasına karşın henüz levosimendanla dobutamini aritmojeniteleri açısından karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. Levosimendanın aritmik yan etkileriyle ilgili veriler genellikle büyük çalışmaların subgrup analizlerinden elde edilmiştir Bizim çalışmamızda dekompanse kalp yetmezliği hastalarına uygulanan levosimendan ve dobutamin tedavisinin aritmi üzerine etkilerinin karşılaştırılması hedeflenmişti.

Levosimendanın düşük aritmojenitesi yapılan bir çalışmada levosimendan veya plasebo ile tedavi edilen 181 hastanın ambulatuar EKG kayıtlarının incelenmesiyle de desteklenmiştir. Kayıtlarda plasebo ile karşılaştırıldığında levosimendan tedavisiyle ritm anormalliği görülmemiştir (5). Lilleberg ve ark.da (119) intravenöz levosimendan verilen kalp yetmezliği hastalarında levosimendanın kardiyak aritmi oluşturma potansiyelini değerlendirmişlerdir. 366 levosimendan ve 142 plasebo infüzyonu esnasındaki 24 saatlik EKG kayıtlarının karşılaştırılmasını

içeren verilerde, levosimendan ve kontrol grubu arasında AF (%12 ve %13), SVT (%28 ve %30) veya VT (%41 ve %44) görülme açısından fark görülmemiştir. Singh ve ark.(5) intravenöz levosimendanın elektrofizyolojik etkilerini sağlıklı gönüllülerde ve kalp yetmezlikli hastalarda değerlendirmişlerdir. Çeşitli dozlarda levosimendan infüzyonu alan hastaların 24 saatlik holter kayıtlarına göre yüksek dozlarda kalp hızında artma gözlenmesine rağmen, levosimendanın kalp hızı üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise levosimendanlarda kalp hızında istatistiksel anlamlı artış gözlendi. Yine Singh ve ark.nın çalışmasında hıza göre düzeltilmiş QT intervalinin, terapötik etki için önerilenden yüksek dozlarda uzadığı görülmüştür. Farklı pace hızlarında ventriküllere ortalama etki 2-5 msn olmasına rağmen normal fonksiyonlu kalplerde atriyal ve ventriküler refrakter peryod kısalmıştır. 386 kalp yetmezliği hastasını içeren, 10 çalışmadan elde edilen toplam 792 24 saatlik EKG kayıtları incelendiğinde NSVT sıklığında artış bulunmamıştır. İlave olarak bazalinde torsadede pointeside içeren anormallikleri göstermeyen hastalarda yeni supraventriküler veya ventriküler taşiaritmi gelişiminde artış gözlenmemiştir (5). Üç yüz seksen altı hastanın incelendiği 10 klinik çalışmada levosimendan veya plasebo verilen hastalar arasında NSVT açısından anlamlı fark saptanmamıştır (5). Genel olarak levosimendanla yapılan çalışmalarda supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi ve proaritmi riski açısından levosimendanın standart tedaviden farksız olduğu gözlenmiştir (5). Bizim çalışmamızda da dobutamin ile levosimendan arasında proaritmi açısından fark bulunmamıştır. Levosimendan ve dobutamin infüzyonları sonrası, ortalama VPC, couplet, NSVT atağı ve SVPC sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Flevari ve ark.'nın plasebo kontrollü klinik çalışmasında 24 saat levosimendan infüzyonu verilen dekompanse kalp yetmezliği hastalarında NSVT atak sayılarının arttığı bildirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda da NSVT atak sayısında levosimendanla artış olmakla birlikte istatistiksel anlamlı değildi. Yine son çalışmalarda levosimendana bağlı aritmik yan etki sıklığında artış dikkati çekmektedir (99,101). REVIVE çalışmasında ventriküler taşikardi (%25 ve %17) ve atriyal fibrilasyon (%8 ve %2) plaseboya göre daha fazla, SURVIVE çalışmasında da atriyal fibrilasyon dobutamine göre daha sık (%9.1 ve %6.1) izlenmiştir. LIDO

çalışmasında hız/ritm bozuklukları dobutamin alanlarda levosimendan alanlara göre anlamlı derecede daha fazla izlenmiştir (103). Bu sonuçlar levosimendan ile ilgili daha fazla çalışma ve verilere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

LIDO ve CASINO çalışmalarında akut dekompanse kalp yetmezliğinde intravenöz levosimendan tedavisinin hemodinamik, semptomatik ve sağkalım yararlarının hem dobutamin hem de plaseboya göre daha üstün olduğu ve genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir. REVIVE-2 ve SURVIVE çalışmalarında ise, levosimendan semptomları iyileştirmede plasebodan daha iyi, BNP düzeylerini azaltmada hem plasebo hemde dobutaminden daha iyi, mortalite açısından ise hem plasebo hem de dobutamin ile benzer olduğu bulunmuştur. Doz titrasyon çalışmasında, levosimendanın orta-şiddetli derecede kalp yetmezliği olan hastalarda önemli hemodinamik etkilere neden olduğu görülmüştür. Hastalardaki semptomatik iyileşme hemodinamik iyileşme ile paralel bulunmuştur. İnfüzyon kesildikten sonra olumlu hemodinamik yanıtlar 24 saat sonrasında da devam etmiştir (87). Bizim çalışmamızda semptomatik düzelme levosimendan ve dobutamin grupları arasında benzerdi. Hem levosimendan hemde dobutamin grubunda hastaların 6 dk yürüme mesafelerinde ve ejeksiyon fraksiyonlarında anlamlı artış olup aralarında istatistiksel fark görülmedi.

Kardiyak enzimler, myokardiyal hasarı tespit eden major kriter olarak kabul edilmiştir (121). Troponin düzeyleri akut koroner sendrom tanısında ve prognoz değerlendirmesinde faydalı bilgiler sağlarken akut dekompanse kalp yetmezliğindeki rolü henüz net değildir (122). PRESERVD-HF (Pilot Randomized Study of Nesiritide Versusu Dobutamine in Heart Failure) çalışmasında olmak üzere birçok çalışmada akut dekompanse kalp yetmezlikli 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. Kronik kalp yetmezliğinde kontraktilitenin azalması myokardın oksijen tüketimini azaltan ve kardiyak myosit ömrünü uzatan kompensatuar bir mekanizma olarak düşünülebilir. Ancak akut dekompanse kalp yetmezliğinde hemodinamik fonksiyonun kötüleşmesi ve nörohormonal sistemin aktivasyonu vardır. Aynı zamanda akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan medikasyonlar kontraktilite artışı ve/veya kan

basıncı azalmasına 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 miyokardı olan (canlı fakat nonkontraktıl) primer kardiyomiyopatili hastalarda miyokardiyal hasara yol açabilir (123). Kardiyak troponin I düzeyleri ve kalp yetmezliğinin ağırlığı arasındaki beraberlik Vecchia ve ark. tarafından da bildirilmiştir. Kardiyak troponin yüksekliğini %23 hastada tespit etmişler ve akut kalp yetmezliğinin dekompanse döneminde miyokardiyal hücre hasarını göstermişlerdir (121). Yapılan bir çalışmada troponin pozitifliği olan hastalarda pozitif inotropik tedavi ile hastane içi mortalitenin troponin negatif olan hastalara göre fazla olduğu bulunmuştur (122) Bizim çalışmamızda ise akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan intravenöz pozitif inotropik ajanların miyokardiyal hasarın göstergesi olan miyokardiyal enzim düzeylerinde değişikliğe yol açıp açmadığını değerlendirmek planlanmıştır. Bu konuda başka çalışmalar henüz mevcut değildir. Çalışmamızdaki akut dekompanse kalp yetmezliği hasta popülasyonunda %14 oranında toponin I pozitifliği mevcuttu. Yine çalışmamızda pozitif inotropik tedavinin %20 oranında troponin-I pozitifliğine, %2.32 oranındada CK-MBm pozitifliğine yol açtığı bulundu. Enzim pozitifliği hem levosimendan hemde dobutamin grubunda iskemik kalp yetmezliği olanlarda görüldü. Enzim pozitifleşme oranı açısından levosimendan ve dobutamin grupları arasında istatistiksel anlamlı fark olmadı. Dobutamin grubunda CK-MBm pozitifleşmesi görülmedi ancak %31.8 oranında normal sınırlar içerisinde artış görüldü.

Çalışmamız yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, sadece bir olguda ciddi hipotansiyona bağlı levosimendan infüzyonu yarıda kesildi. Levosimendan grubunda bir hastada AF gelişti. Her iki grupta malign aritmi gözlenmedi. Çalışmamız levosimendanın dekompanse kalp yetmezliğinde iyi tolere edildiğini, yan etki profilinin düşük olduğunu, aritmi potansiyelinin dobutamin ile benzer olduğunu desteklemektedir.

6.SONUÇ

Dobutamin, dekompanse kalp yetmezliğinde yaygın olarak kullanılan, semptomatik düzelmede yararlı etkileri olan ancak aritmogenezini tetiklediği ve mortaliteyi artırdığı bilinen bir pozitif inotropik ajandır. Levosimendan, yakın zamanda kullanılmaya başlanan, etki mekanizması farklı, aritmi riskini artırmaksızın kardiyak performansı arttıran bir ajandır.

Levosimendan ve dobutamini klinik, hemodinamik ve mortalite açısından karşılaştıran büyük randomize klinik çalışmalar olmasına rağmen aritmi potansiyellerini karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. Bu çalışmaların meta-analizlerinde ise aritmi oranları açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, dekompanse kalp yetmezliği kliniği olan hastalarda levosimendan ve dobutaminin aritmi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Dobutamin ile ventriküler couplet tetiklenme eğiliminin, levosimendan ile PAF atağı indüklenme eğiliminin daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamız levosimendanın genelde dobutamin ile benzer aritmi potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir.

Ayrıca inotropik tedavinin miyokard üzerine etkilerini kardiyak enzim düzeyi değişiklikleri ile değerlendiren çalışmamızda, inotropik destek sonrası olguların yaklaşık %20'sinde Tr-I yükselmesi görüldüğü, kardiyak enzim yükselmesinin özellikle ciddi koroner arter hastalığı bulunan olgularda ortaya çıktığı bulunmuştur. İnotropik tedavi sırasında gözlenen kardiyak enzim yükselmesi levosimendan ve dobutamin ile benzer oranlarda ortaya çıkmaktadır.

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. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: Exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22: 623-626.
3. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325:1468-1475.
4. 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.
5. 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(I)-20(I).
6. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102: 2222-2227.
7. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446.
8. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829-1835.
9. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159: 29-34.

10. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102: 1126-1131.
11. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003;89:615-620.
12. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25: 300-307.
13. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4: 361-371.
14. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3: 315-322.
15. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83: 505-510.
16. The Study Group On Diagnosis Of The Working Group On Heart Failure Of The European Society Of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: The Improvement of HF initiative. *Eur J Heart Fail*.1999;1:139-144.
17. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140.
18. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2005;91:1110-61-65.
19. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left

PDF Eraser Free

- 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. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol*.1995;75: 220-3.
 23. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*.1995;75: 460-464.
 24. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med*.1993; 86: 255.
 25. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnea. *BMJ*.1997;314: 936-40.
 26. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med*,1977; 86: 133-8.
 27. Hunt SA; ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*.2005;46:1-82.

28. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegre R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347: 161-167.
29. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodriguez D, Schinler C, Marsch S, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol* 2004;94: 1510-1514.
30. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloca A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-1739.
31. Troughton RW, Framton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355: 1126-1130.
32. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, Fracassi F, Bordanali T, Milani P, Danesi R, Verzura G, Chiari E, Dei Cas L. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007;9: 776-786.
33. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks Deborah, Wynne J, Apple F.S, Alan HB. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *The N Eng J of Med.* 2008. 358: 2117-2126.
34. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.*1985;132: 919-923.
35. Cooper LT, Baughman KL, Feldman A, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a

PDF Eraser Free

- scientific statement from the American Heart Association, The American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-3093.
36. Jaarsma T, Strömberg A, Martensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-care Behaviour Scale. *Eur J Heart Failure* 2003;5: 363-370.
 37. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary(update 2005):The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140.
 38. The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1659-1667.
 39. Poole-Wilson P.A, Swedberg K, Cleland J.G, Di. Lenarda A, Hanrath P, Komajda M. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET):randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
 40. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
 41. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure. *J Card Fail* 2003;9: 4-12.
 42. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005;26: 384-416.
 43. Publication Committee For The VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF): Intravenous nesiritide versus nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287: 1531-1540.

44. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson KD: Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:1900-1905.
45. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD: Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111:1487-1491.
46. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41(3): 207-224.
47. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:47G-58G.
48. Clelend JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006;8:105-110.
49. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J Hutchins S, Leier CV, LeJemtel TH, Loh E, Nicklas J, Ogilby D, Singh BN, Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000;102: 2222-2227.
50. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med* 1986;314: 349-358.
51. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol*.1995;27:1859-1866.
52. Hastillo A, Taylor D.O, Hess M.L. Specific positive inotropic agents. In: *Cardiovascular Drug and Therapy*, 2nd edition. Messerli FH(Ed.)W.B. Saunders Company, Philadelphia.1996; 1151-1161.
53. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinon versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with

- carvedilol. *Int J Cardiol* 2001;81: 141-149.
54. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000;356: 2112-2113.
55. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1248-1258.
56. Maisel AS, Wright CM, Carter SM. Tachyphylaxis with amrinon therapy: Association with sequestration and down-regulation of lymphocyte beta-adrenergic receptors. *Ann Intern Med* 1989;110: 195-201.
57. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide 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.
58. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Loreal BH, Bourg RC, Jaski BE. A dose- dependent increase in mortality with vesnanirone among patients with severe heart failure. Vesnanirone Trials Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1810-1816.
59. Uretsky BF, Jessup M, Konstarn MA, Dec GW, Leier CV, Benotti J. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. *Circulation* 1990;82:774-80.
60. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for difference between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology* 1997;88 Suppl.2:12-20.
61. Holubarsch C, Ludemann J, Wiessner S, Ruf T, Schulte-Baukloh H, Schmidt-Schweda S. Shortening versus isometric contractions in isolated human failing and non-failing left ventricular myocardium: dependency of external work and force on muscle length, heart rate and inotropic

- stimulation. *Cardiovasc Res* 1998;37: 46-57.
62. Haikala H, Linden LB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl: S10-19.
63. Hasenfuss G, Pieskr B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98:2141-2147.
64. Sorsa T, Heikkinen S, Abott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C. Binding of levosimendan a calcium sensitizer to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001;276:9337-9343.
65. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288: 316-325.
66. Kaheinen P, Pollesello P, Leviioiki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:367-374.
67. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J . Linden IB. The role of cAMP-and Cgmp-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer. Levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997;34:536-546.
68. Jamali IN, Kertsen JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 85(1): 23-29.
69. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, Karatzas D, Gheorghiade M, Filippatos GS, Kremastinos DT. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathwaysa in acutely decompansated chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98(1):102-106.
70. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*

2002;40: 465-471.

71. Sandell E.P, Hayha M, Antila S. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;40: 103-112.
72. Antila S, Honkanen T, Lehtonen L, Neuvonen PJ. The CYP3A4 inhibitor itraconazole does not affect the pharmacokinetics of a new calcium-sensitizing drug levosimendan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36: 446-449.
73. Antila S, Jarvinen A, Honkanen T, Lehtonen L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:705-710.
74. Lehtonen L, Sundberg S. The contractility enhancing effect of the calcium sensitizer levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58: 449-452.
75. Dernellis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest* 2005;128(4): 2633-2639
76. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfus G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1903-1912.
77. Packer M, Colucci WS, Fisher L. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE I study. Programs and abstracts from the Heart Failure Society of America 7th Annual Scientific Meeting; September 21-24,2003; Las Vegas, Nevada. Abstract 2003.
78. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Lida H, Nagren K, Lehtonen L. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(5): 522-531.
79. Du Toit E, Hofmann D, McCarthy J, Pineda C. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias

- during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart* 2001;86(1): 81-87.
80. Du Toit E, Muller CA, Mccarthy J, Opie LH. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langerdorff-perfused guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290: 505-514.
81. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen L, A Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2177-2182.
82. Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Ferrer-Hita JJ, Abreu-Gonzalez P, Munoz MB. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 723-728.
83. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti MJ, Lehtikoinen P, Nagren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki LM. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61(5):596-607.
84. Pacold I, Kleinman B, Gunnar R. Effects of low-dose dobutamine on coronary hemodynamics, myocardial metabolism and anginal threshold in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1983;68:1044-1050.
85. Du Toit E, Hofmann D, Mccarthy J, Pineda C. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart* 2001;86:82-87.
86. Tassani P, Schad H, Heimisch W. Effect of calcium sensitizer levosimendan on the performance of ischaemic myocardium in anaesthetised pigs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16: 435-441.
87. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V,

- Nyquist O, Remme WJ. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-1912.
88. Toller WG, Stranz C. Levosimendan a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006;104: 556-569.
89. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006;34: 2287-2293.
90. Parissis JT, Paraskevidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, Nikolaou M, Filippatos G, Kremastinos D. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98:1489-1492.
91. Cavusoğlu Y, Tek M, Birdane A, Ata N, Demirüstü C, Görenek B, Ünalır A, Timuralp B. Both levosimendan and dobutamine treatments result significant reduction of NT-proBNP levels, but levosimendan has better and prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *Int J Cardiol* 2007;127: e 188-191.
92. Cavusoğlu Y, Tek M, Demirüstü C. Levosimendan may provide a better neurohormonal response in heart failure patients receiving beta-blocker therapy, *Int J Cardiology* 2008;128: 94-96.
93. Franco F, Goncalves F, Castro G, Morai ME, Andrade C, Goncalves L, Freitas M, Provendencia LA. Clinical improvement with levosimendan in patients with decompensated advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 2(Suppl): 167. Abstract 774.
94. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevidis I, Panou F, Iliodromitis E, Kremastinos DT. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activations in patients with advanced heart failure. *Heart* 2006; 92(12): 1768-1772.
95. Parissis J, Adamopoulos S, Antoniadou C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos

PDF Eraser Free

- S, Iliodromitis E, Kremastinos D. Effects of levosimendan, levosimendan on circulating proinflammatory cytokins and solubl apaptosis mediators in patients with decompansated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93:1309-1312.
96. Moiseyev V.S, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Glikov AP, Lazebnik LB. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422-1432.
97. Mebazaa A. The SURVIVE-W Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005:November 13-16.2005: Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV.
98. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompansated heart failure. In: Program and abstracts from the American HEART Association Scientific Sessions 2005:November13-16.2005:Dallas.Texas.Late Breaking Clinical Trials II.
99. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghide M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical setting. *Eur Heart J* 2006;27:1908-1920.
100. Garatt C, Packer M, Colucci W. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompansated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE I study. *Critical Care* 2004;8 (Suppl 1):P89.
101. Mebazaa A, Nieminen M.S, Packer M, Cohen-Solal A. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297(17):1883-1891.
102. Nieminen MS, Akila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme WJ: Hemodynamic and neurohormonal effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure.

- J Am Coll Cardiol 2000; 36:1903-1912.
103. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K. 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.
 104. Cavusoglu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. *Expert Opin. Pharmacother* 2007;8(5): 665-677.
 105. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT studies. *Circulation* 1993; 87 (suppl VI):102-110.
 106. Middlekaut HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84:40-48.
 107. Chakko CS, Gheorgiade M. Ventricular arrhythmias in severe heart failure: incidence, significance, and effectiveness of antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 1985;109.
 108. 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.
 109. Parmly WW: Factors causing arrhythmias in chronic congestive heart failure. *Am Heart Journal* 1987;114:1267-1272.
 110. Bigger JT: Indications for antiarrhythmic drug therapy. In *Ventricular Arrhythmias Update* 1987, pp. 4-11.
 111. Alonso JL, Martinez P, Vallverdu M, Cygankiewicz I, Pitzalis MV, Bayes Genis A. Dynamics of ventricular repolarization in patients with dilated cardiomyopathy versus healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:121-128.
 112. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med*

1998;339:1845-1850.

113. 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.
114. Burger AJ, Horton DP, LeJerntel 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.
115. Felker GM, Benza RL, Clandler 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.
116. 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.
117. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980;69: 262-266.
118. Michaels AD, McKeown B, Kotsal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005;115:1504-1509.
119. Lilleberg J, Ylonen V, Lehtonen L, Toivonen L. The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004;38: 80-84.
120. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006 98:1641-1645.

PDF Eraser Free

121. 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.
122. 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.
123. Gheorghiade 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.