

DEKOMPANSE KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE LEVOSİMANDAN'IN ETKİNLİK VE GÜVENİRLİLİĞİNİN DOBUTAMİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Uzm.Dr. Hidayet Kayanççek, Doç.Dr. İlgin Karaca, Yrd.Doç.Dr. Necati Dağlı, Yrd.Doç.Dr. Yılmaz Özbay, Yrd.Doç.Dr. Mustafa Yavuzkır, Dr. Yusuf Çekici,

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.B.D, ELAZIĞ

Levosimendan dekompanze kalp yetersizlikli hastalarda semptomatik, hemodinamik ve sağkalım üzerine faydalı etkileri olan, inotropik ve vazodilatör etkili güçlü bir kalsiyum duyarlılaştırıcıdır. Dobutamin ise hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak pozitif inotropik etki gösterirken aritmojenik zemin hazırlaması ve uzun dönemde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş bir beta adrenerjik ajandır. Bu çalışmada dekompanze kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda levosimendan'ın etkinlik ve güvenirliliğini dobutamin ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Kliniğimizde levosimendan tedavisi verilen 30 hasta (yaş ortalaması 67,2±9,8 yıl, n=19 erkek) ve dobutamin tedavisi verilen 30 hasta (yaş ortalaması 68,1±9,0 yıl, n=20 erkek) olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Levosimendan grubu hastalara, 10 dk süreyle 6 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0.1 mcg/kg/dk idame dozundan 24 saatlik infüzyon yapıldı. Dobutamin grubu hastalara da, yükleme dozu yapılmadan 6 mcg/kg/dk dozunda 48 saatlik infüzyon yapıldı. Tedavi bitiminde her iki grupta "New York Heart Association (NYHA)"ya göre fonksiyonel sınıf değerlendirilmesi, sistolik ve diyastolik fonksiyonların ekokardiografik bulguları, biyokimyasal parametreler ve tedaviye bağlı yan etkiler değerlendirildi.

Tedavi sonrası fonksiyonel kapasitenin tedavi öncesine göre levosimendan lehine belirgin olarak

düzelmesi tespit edildi [Levosimendan grubunda NYHA fonksiyonel kapasite sınıf 3,5±0,5'den sınıf 2,3±0,5'e (p<0,05), dobutamin grubunda ise sınıf 3,4±0,5'den sınıf 2,6±0,6'ya (p<0,05)]. Sistolik fonksiyonlar üzerine levosimendan'ın dobutamine göre daha fazla düzelmeye sağladığı saptandı [Tedavi öncesine göre levosimendan grubunda sol ventrikül EF'nda % 30, dobutamin grubunda ise % 17 artış izlenirken (p<0,05), kardiyak indeksde (CI) sırasıyla % 38 ve % 15 oranında artış izlendi (p<0,05)]. Levosimendan ve dobutaminin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine belirgin bir etki göstermediği saptandı. Levosimendan grubunda daha az oranda yan etki görüldü. Levosimendan grubunda en sık baş ağrısı (%6,6) ve hipotansiyon (%13,3) görülürken dobutamin grubunda %13,3 oranında ventriküler erken vuru ve %13,3 oranında taşikardi görüldü.

Levosimendan tedavisi dekompanze KY olan hastalarda dobutamine göre daha etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Devam eden daha kapsamlı çalışmalarla faydaları doğrulanırsa levosimendan dekompanze KY'nin tedavisinde daha fazla yer edinebilir.

Anahtar kelimeler: Dekompanze kalp yetersizliği, Levosimendan, Dobutamin

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2008;12:67-74)

GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), kalp fonksiyonlarının akut yada kronik bozulmasına bağlı olarak gelişen semptomlar kompleksidir. Kardiyak atım hacminin dokuların metabolik ihtiyacını karşılayamayacak seviyede azalması, kalp yetersizliği semptomlarının oluşumuna neden

olur. KY, sıklıkla değişik kardiyak hastalıkların seyrinde, son evrede ortaya çıkar ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilir¹. Kalp yetersizliğinin ilerlemesi, yaşam kalitesinin azalması, tekrar hastaneye yatışların, morbidite ve mortalitenin artışı ile birliktedir. Kalp yetersizliği olan hastalarının % 40'ı son 1 yıl içinde hastaneye yatmaktadır ve bunların önemli bir kısmı akut dekompanzasyona bağlıdır. Tedavideki gelişmelere rağmen 5 yıllık mortalite %60'a yakındır ve bu oran çoğu malignitenin mortalitesinden daha yüksektir²⁻³.

Kalp yetersizliğinin dekompanzasyonunda tedavi diüretik, nitrat ve pozitif inotropoları içeren yoğun intra-

Yazışma Adresi: Doç.Dr. İlgin KARACA
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Elazığ
Telefon 424 238 80 19
Fax 424 238 80 19
e-mail: ilgink@yahoo.com
Geliş Tarihi:27.04.2007
Kabul Tarihi:23.08.2007

venöz tedaviden oluşur. Bugüne kadar sıklıkla kullanılan inotropik ajanlar [beta agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleri (PDE III inh.)] semptomları ve morbiditeyi azaltmalarına rağmen önemli dezavantajlara sahiptirler ve en önemlisi mortaliteyi arttırmışlardır^{4,5}. Bu nedenle dekompanse KY tedavisinde, ideal bir inotrop ajan arayışı halen devam etmektedir. Yakın zamanda kullanıma giren ve kalsiyum duyarlaştırıcı bir inotropik ajan olan levosimendan diğer inotropik ajanlara göre daha etkili ve güvenilir bir tedavi olduğu öne sürülmüştür⁶. Ancak tüm dünyada ve ülkemizde bu ajanla ilgili henüz yeterli deneyim ve bilgi birikimi mevcut değildir. Bu çalışmada, dekompanse KY hastalarında, levosimendan tedavisinin dobutamin tedavisi ile karşılaştırılarak hastane içi semptomlar üzerine etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu: 01.06.2005 ile 01.08.2006 tarihleri arasında, dekompanse kalp yetmezliği tanısı olan ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde levosimendan veya dobutamin tedavisi verilen toplam 60 hasta rastgele yöntem ile seçildi. 30 hasta levosimendan grubu, 30 hasta ise dobutamin grubu olarak ayrıştırılarak tedavileri planlandı. Her iki gruba dahil edilen hastalar klasik KY tedavisi alan, optimal medikal tedaviyi almalarına rağmen ciddi semptomatik (NYHA sınıf III-IV) ve sol ventrikül EF %35'in altında, dekompanse kronik KY olan hastalar olarak belirlendi. On sekiz yaşından küçük, restriktif ya da hipertrofik kardiyomiyopati, düzeltilmemiş kapak darlığı, kardiyojenik şok, sepsis, hipotansiyon (TA<90/60 mmHg), taşikardi (Nabız>120/dk), EF %35'in üzerinde olan, ciddi karaciğer yetmezliği, ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin düzeyi>3.0 gr/dL), akut koroner sendrom varlığı, 2. ve 3. derece atrio-ventriküler blok ve sustained ventriküler taşikardisi olan, son 15 gün içinde ventriküler fibrilasyon gelişen ve son iki hafta içerisinde herhangi bir pozitif inotrop tedavisi alan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve hastaların onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastalar ile ilgili bilgiler levosimendan ve dobutamin alan hastalar için hazırlanmış özel takip formuna kaydedildi.

Hastaların NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre bazal efor kapasiteleri değerlendirilerek kaydedildi. Hastaların tamamında ritim takibi için kardiyak monitorizasyon (PETAŞ marka KMA 375 model cihaz ile) ve non invaziv saatlik kan basıncı ölçümü (PETAŞ marka KMA 375 model cihaz ile) sağlandıktan sonra, furosemid (0.3-0.6 mg/dk), perindopril (2-8 mg/gün)

ve digoksin (serum digoksin seviyesi <1,5 ng/mL olacak şekilde 0,125-0,25 mg/gün) den oluşan klasik KY tedavisi her iki gruba başlandı. Daha sonra bir gruba levosimendan, diğer gruba da dobutamin başlandı.

Tüm hastaların bazal demografik, klinik ve hemodinamik karakteristikleri kaydedildi. Hastalara infüzyon süresince non invaziv monitorizasyon ile saatlik kan basıncı, nabız ve aritmi takibi yapıldı. Hastaların infüzyon hemen sonrası ve 5. günde klinik ve hemo-dinamik değerlendirmeleri tekrarlanarak kaydedildi. Her iki grupta tedavi öncesine göre nefes darlığı yönünden semptomatik iyileşmeyi değerlendirmede NYHA fonksiyonel sınıflama kullanıldı.

Elektrokardiyografi Ölçümleri: Levosimendan grubu hastaların; tedavi öncesi, 24. saat ve 5. günde, dobutamin grubu hastaların ise tedavi öncesi 48. saat ve 5. günde sırt üstü yatar pozisyonda Nihon Kohden Cardiofax (Japan) marka cihaz ile 12 kanallı standart elektrokardiyografi (EKG) çekimleri yapıldı. Aritmiler EKG ve monitör takibi ile izlendi.

Transtorasik Ekokardiyografi Ölçümleri: Tedavi öncesi ve hemen sonrası, gruplardan habersiz aynı kardiyolog tarafından ölçümler yapıldı. Ölçümlerin alınmasında Acuson Sequaia 512 marka ekokardiyografi cihazına ait 3.25 prob kullanıldı. Ölçümlerde standart ekokardiyografi pozisyonları olan parasternal kısa-uzun aks görüntüleri, apikal 4 boşluk görüntüleri kullanıldı ve bu kayıtlardan Simpson metodu ile EF ölçümü, sol ventrikül sistolik-diyastolik çapları, stroke volume, kardiyak output (CO) [stroke volum (ml) x kalp hızı (dk-1)] ve kardiyak indeks (CI) [kardiyak output (mL/dk) / vücut yüzey alanı (m²)] ölçümleri Amerikan ekokardiyografi cemiyetinin önerdiği şekilde yapıldı⁷. SV diyastolik fonksiyon parametreleri E/A, DT ve IVRT ölçümleri yapıldı⁸. Apikal 4 boşluk görüntüden continue dalga doppleri (CW-Doppler) ile triküspit kapakta ölçülen fonksiyonel akım gradiyentine 10-15 mmHg eklenerek pulmoner arter basıncı (PAB) olarak kaydedildi. Kapak hasarları var ise derecelendirilerek kaydedildi

Levosimendan İnfüzyonu: Levosimendan grubu hastalara, 10 dk süreyle 6 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0.1 mcg/kg/dk idame dozundan 24 saatlik infüzyon yapıldı.

Dobutamin İnfüzyonu: Dobutamin grubu hastalara da, yükleme dozu yapılmadan 6 mcg/kg/dk dozunda 48 saatlik infüzyon yapıldı.

Heri ki grupta hastalar ilaç infüzyonu sırasında hemodinamik değerlerde gelişebilecek değişiklikler (holter-monitör takibi, 30 dk'da bir TA kontrolü, nabız sayısı, idrar çıkışı) için non invaziv olarak izleme alındı. İnfüzyon esnasında ve infüzyon sonrası 5 gün süreyle hastalar takip edilip gerekli olan kan örnek-

Tablo 1: Tedavi öncesi hastaların bazal karakteristik özellikleri

	Levosimendan Grubu (n=30)	Dobutamin Grubu (n=30)
Yaş (yıl)	67,2	68,1
Kadın/Erkek (n/n)	11/19	10/20
KY etiyojisi		
KAH n (%)	19 (%63)	21 (%70)
İdiyopatik n (%)	9 (%30)	7 (%23)
HT n (%)	1 (%3)	1 (%3)
Kapak hastalığı n (%)	1 (%3)	1 (%3)
Fonksiyonel kapasite		
NYHA sınıf III n (%)	14 (%46)	16 (%54)
NYHA sınıf IV n (%)	16 (%54)	14 (%46)
Sol ventrikül EF (%)	24,8	25,1
Sol ventrikül FS (%)	12,8	13,1
E/A	1,3	1,2
DT (ms)	172	167
IVRT (ms)	96	95
Sistolik PAB (mmHg)	45	43
CO (ml/dk)	3519	3612
CI (L/dk/cm ²)	1,8	1,9
Kalp hızı (dk -1)	85	75
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121	119
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74	70
Hemoglobin (g/dL)	13	13
Glukoz (mg/dL)	130	141
Sodyum (mmol/L)	137	138
Potasyum (meq/L)	4,3	4,2
AST (U/L)	31	28
ALT (U/L)	26	26
Kreatinin (mg/dL)	1,2	1,4
BNP (pg/dL)	1457	1544
Medikal tedavi		
Digoxin n (%)	19 (%63)	24 (%80)
Beta bloker n (%)	13 (%43)	14 (%46)
ACE inhibitörü n (%)	21 (%70)	20 (%66)
Nitrat n (%)	16 (%53)	15 (%50)
Diüretik n (%)	23 (%76)	23 (%76)

leri, noninvaziv hemodinamik ölçümler, belirtilen kurallara uygun olarak elektrokardiyografi, ekokardiyografi ölçümleri tekrarlandı.

Yan Etki Değerlendirmesi: Her iki gruptaki hastalar non invaziv kardiyak ritm monitörü ile 24 saat izlenerek atrial fibrilasyon, nadir VPS, sık VPS, taşikardi, bradikardi, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon gibi olası aritmiler ayrı ayrı kaydedildi. Non invaziv otomatik kan basıncı ölçüm cihazı ile saat başı kan basıncı ölçümleri yapılarak hipotansiyon gibi olası değişimler ayrı ayrı kaydedildi. Hastalar günde iki kez olası yan etkiler (baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma, flushing, enjeksiyon yerinde ağrı, anjina vs) açısından sorgulandı. Hastaların ifade ettikleri rahatsızlıklar not edildi.

Kan Ölçümleri: Elektrolit (Na, K), CBC (Hemoglobin, hemotokrit, platelet, WBC) karaciğer (AST, ALT) ve böbrek fonksiyonlarını (Üre, kreatinin) gösteren kontrol parametrik değerleri ölçmek için gerekli olan 5 ml kan örneği her iki grupta, bazal, infüzyon hemen sonrası ve 5. günde sol antekubital venden intraket yardımıyla alındı. OLUMPUS 2700 marka otoanalizör ile ölçüm yapıldı ve sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi

İstatistiksel Değerlendirme: İstatistiksel inceleme SPSS 12.0 programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama ± standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik değişkenler t-testi, kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p< 0.05 olarak kabul edildi.

Tablo 2: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 5. gün NYHA sınıflaması

NYHA sınıflama	Levosimendan n=30	Dobutamin n=29	P
Tedavi öncesi	3,5±0,5	3,4±0,5	0,8
5. gün	2,3±0,5	2,6±0,6	0,03

Tablo 3: Grupların idrar çıkımı, kalp hızı, kan basıncı, BNP, hemotolojik ve biyokimyasal parametre ölçüm değerleri

	Levosimendan Grubu				Dobutamin Grubu				p
	Bazal (n=30)	12. saat (n=30)	24. saat (n=30)	5. gün (n=30)	Bazal (n=30)	24. saat (n=29)	48. saat (n=29)	5. gün (n=29)	
İdrar çıkımı (mL/gün)	-	2489	4116	1806	-	2886	2355	1137	>0,05
Kalp hızı (dk -1)	85	87	86	83	75	87	85	78	>0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121	117	127	114	119	127	127	119	>0,05
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	74	69	84	65	70	77	99	68	>0,05
Hemoglobin (g/dL)	13,0	12,9	13,1	13,1	13	12,7	12,9	13,2	>0,05
Glukoz (mg/dL)	130	110	107	112	141	121	118	126	>0,05
Sodyum (mmol/L)	137	137	136	136	138	138	136	136	>0,05
Potasyum (meq/L)	4,3	3,9	3,7	3,8	4,2	4,4	3,5	3,8	>0,05
AST (U/L)	31	34	33	34	28	27	30	27	>0,05
ALT (U/L)	26	27	27	28	26	25	26	23	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	1,2	1,2	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,7	>0,05

Şekil 1: Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası sistolik fonksiyon ölçüm parametrelerindeki değışimin karşılaştırılması

namik verilerden oluşan bazal karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Gruplar arasında bazal değışkenler benzerdi ($p>0,05$).

Levosimendan grubunda NYHA fonksiyonel kapasite sınıf $3,5±0,5$ 'den sınıf $2,3±0,5$ 'e ($p<0,05$), dobutamin grubunda ise sınıf $3,4±0,5$ 'den sınıf $2,6±0,6$ 'ya ($p<0,05$) geriledi. NYHA fonksiyonel kapasitedeki levosimendan lehine olan düzelme istatikselsel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 2).

Her iki grubun, biyokimyasal parametrelerinde tedavi süresince ve tedavi sonrasında istatikselsel olarak anlamlı değışim izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası pulmoner arter basıncı (PAB) () değerleri levosimendan grubunda $45±14$ 'den $36±9$ 'a ($p<0,05$), dobutamin grubunda ise $43±16$ 'dan $37±13$ mm Hg ($p<0,05$) kadar düştüğü saptandı. Tedavi sonrası PAB değerleri levosimendan grubunda % 24 oranında, dobutamin grubunda ise % 14 oranında azalma izlendi ve her iki gruptaki değışim istatikselsel olarak anlamlıydı. Gruplar karşılaştırıldığında dobutamin tedavisine göre levosimendan tedavisiyle PAB'da daha fazla düşüş izlendi ancak levosimendan lehine olan fark istatikselsel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$)

Ekokardiyografik Parametrelerde Değışim: Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası EF (%) ve FS (%) değerleri levosimendan grubunda sırasıyla $24,8±4,9$ ve $12,8±2,4$ 'den $32,3±4,5$ ve $16,6±2,3$ 'e ($p<0,05$), dobutamin grubunda ise $25,1±4,6$ ve $13,1±2,1$ 'den $29,5±5,4$ ve $15,3±2,6$ 'ya ($p<0,05$) kadar

BULGULAR

Çalışmaya dekompanze KY (NYHA sınıf III-IV) olan 30 levosimendan grubu [yaş ortalaması $67,2±9,8$ yıl, %36' sı ($n=11$) kadın, %64'ü ($n=19$) erkek] ve 30 dobutamin grubu [yaş ortalaması $68,1±9,0$ yıl, %33'ü ($n=10$) kadın, %67'si ($n=20$) erkek] olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Her iki grubun tedavi öncesi demografik, klinik ve hemodi-

Tablo 4: Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası CO ve CI'lerinin değerlendirilmesi

	Levosimendan n=30		Dobutamin n=29	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Kardiyak output	3519±1080	4816±1382*	3612±939	4169±1005*
Kardiyak indeks (L/dk/m ²)	1,8±0,4	2,5±0,5*	1,9±0,4	2,2±0,4*

*p=0,001

Tablo 5: Grupların yan etkilerinin karşılaştırılması

Yan etki	Levosimendan n=30	Dobutamin n=29	P
Baş ağrısı (n)	2 (%6,6)	1 (%3,3)	p>0,05
Baş dönmesi (n)	1 (%3,3)	—	p>0,05
Nadir VPS (n)	1 (%3,3)	2 (%6,6)	p>0,05
Sık VPS (n)	1 (%3,3)	2 (%6,6)	p>0,05
Hipotansiyon (n)	4 (%13,3)	—	p>0,05
Taşikardi (n)	1 (%3,3)	4 (%13,3)	p>0,05
Angina (n)	—	1 (%3,3)	p>0,05
Bulantı-kusma (n)	2 (%6,6)	1 (%3,3)	p>0,05

arttığı saptandı. Tedavi sonrası ve tedavi öncesi EF (%) ve FS (%) değerleri levosimendan grubunda sırasıyla % 30 ve % 29 oranında, dobutamin grubunda ise % 17 ve % 16 oranında artış izlendi. İki grup arasındaki levosimendan lehine olan fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p (p<0,05) (Şekil 1).

Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası E/A değerleri levosimendan grubunda 1,3±1,0'den 1,1±0,8'e (p>0,05) gerilediği, dobutamin grubunda ise 1,1±0,8'den 1,2±0,9'a (p>0,05) kadar artış gösterdiği saptandı. Grup içi E/A oranı değişimi istatistiksel olarak anlamsızdı. Gruplar arasında E/A oranı değişimide istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0,05). Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası DT (ms) ve IVRT (ms) değerleri levosimendan grubunda sırasıyla 172±57 ve 96±31'den 188±51 ve 103±28'e (p>0,05), dobutamin grubunda ise 167±27 ve 95±14'den 174±31 ve 96±26'ya (p>0,05) kadar artış gösterdiği saptandı ve her iki grupta elde edilen fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Aynı şekilde gruplar karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Sonuç olarak levosimendan ve dobutamin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine belirgin bir etki göstermediğini saptadık.

Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası CO (mL/dk) ve CI (L/dk/m²) değerleri levosimendan grubunda sırasıyla 3519±1080 ve 1,8±0,4'den 4816±1382 ve 2,5±0,5'e (p<0,05), dobutamin grubunda ise 3612±939 ve 1,9±0,4'den 4169±1005 ve 2,2±0,4'e (p<0,05) kadar arttığı saptandı. Tedavi sonrası CO ve CI değerleri ile tedavi öncesi değerler karşılaştırıldığında levosimendan grubunda sırasıyla

% 36 ve % 38 oranında, dobutamin grubunda ise % 15 ve % 15 oranında artış olduğu görüldü. Gruplar karşılaştırıldığında levosimendan, dobutamine oranla CO ve CI parametrelerini belirgin olarak daha fazla arttırdı (p<0,05).

Yan Etki Değerlendirilmesi: Levosimendan grubunda 2 hastada baş ağrısı (%6,6), 1 hastada baş dönmesi (%3,3), 4 hastada hipotansiyon (%13,3), 1 hastada nadir VPS (%3,3), 1 hastada sık VPS (%3,3) ve 1 hastada taşikardi (%3,3) gelişti. Levosimendan grubunda toplam 4 hastada (%13,3) hipotansiyon gelişti. Bunlardan 1'i (%3,3) yükleme (6 mcg/kg) esnasında kalan 3'ü (%10) ise infüzyonun (0,1 mcg/kg/dk) 6, 10 ve 12. saatinde gelişti. Hipotansiyon gelişen hastalarda infüzyona 1 saatlik süreyle ara verilerek uygulanan doz yarıya çekilerek tekrar başlandı. Yükleme yapılırken hipotansiyon gelişen hastada tekrar hipotansiyon gelişmesi üzerine infüzyon sonlandırıldı. Diğer 3 hastada ise doz azaltılarak (0,05 mcg/kg/dk) tekrar başlanan infüzyon süresince hipotansiyon gelişmedi ve tedavi tamamlandı.

Dobutamin grubunda ise 1 hastada baş ağrısı (%3,3), 1 hastada bulantı kusma (%3,3), 1 hastada anjina (%3,3), 2 hastada nadir VPS (%6,6), 2 hastada sık VPS (%6,6), 4 hastada taşikardi (%13,3) gelişti. Gruplar karşılaştırıldığında levosimendan grubunda en sık hipotansiyon (%13,3) ve baş ağrısı (%6,6) görülürken dobutamin grubunda en sık taşikardi (%13,3) ve VPS (%13,3) görüldü. Gelişen istenmeyen olay bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Beş günlük takip süresince levosimendan grubunda ölüm izlenmedi. Dobutamin grubunda ise

infüzyonun 12 saatinde gelişen üst gastrointestinal kanama nedeniyle 1 hastada (%3.3) ölüm izlendi. İzlenen ölüm dobutamin ile ilişkilendirilmedi.

TARTIŞMA

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KY'nin kısa süreli tedavisinde önemli rol oynar⁹. Hızlı semptomatik düzelme sağlamalarına rağmen uzamış kullanımlarda ve kompanse dönemdeki kullanımlarında, artmış aritmi riskine bağlı olacak mortaliteyi arttırmırlar^{10,11}. Öte yandan, hücre içi cAMP ve Ca⁺ konsantrasyonu artışının kardiyotoksik olduğu da bildirilmiştir¹⁰⁻¹³. Bu durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır¹²⁻¹⁴. Bu nedenle semptomatik düzelme ile birlikte artmış aritmi riskine neden olmayan pozitif inotrop arayışı son dekatlarda kardiyoloji alanında önemli yer almıştır. İntravenöz pozitif inotropik ajanlar etkilerini hücre içi Ca⁺ konsantrasyonunu sağladıkları artmış inotropik etki ile gösterirler^{10,11}. Hücre içi artan Ca⁺ konsantrasyonu diğer yandan geç tip after depolarizasyon tipi aritmilere de zemin hazırlar. Artan aritmi sıklığı artmış mortaliteyi de beraberinde getirir. Levosimendan hücre içi Ca⁺a olan duyarlılığı arttırarak pozitif inotropik etki göstermektedir^{6,10,12}. Biz de en sık kullanılan pozitif inotrop olan dobutamin ile levosimendanın bu gün için kullanım alanı buldukları dekompanse KY hastalarında karşılaştırdık.

İnodilatör olarak da adlandırılan pozitif inotropik ajanlar aynı zamanda periferik vazodilatasyon yaparlar. Böylece bozulmuş hemodinamiyi hızla düzeltir ve semptomatik iyileşme sağlarlar. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar inodilatör ajanların KY olgularında aralıklı veya sürekli kullanımının mortalite ve morbiditeyi arttırabileceğini göstermiştir^{15,16}.

Kalp yetersizliğinin 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 gündeme gelmiştir. Myokardın oksijen ihtiyacını arttırmadığı ve proaritmik etki göstermediği kabul edilmektedir^{6,10,12,14,17,18}. 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^{10,19}. Bu etkisini koroner damarlarda da göstererek miyokardiyal kan akımını arttırdığı ve buna karşın miyokardın oksijen tüketimini

arttırmadığı saptanmıştır¹⁹.

Ciddi, düşük atım volümlü, dekompanse KY olan hastalarda dobutamin (100 hasta) ve levosimendanın (103 hasta) etkinliğinin karşılaştırıldığı LIDO çalışmasında birincil sonlanım noktası olan hemodinamik düzelme levosimendan grubunda daha belirgin bulunmuştur⁶. Bizim çalışmamızda hemodinamik düzelme LIDO çalışmasına paralel olarak dobutamin tedavisine göre levosimendan tedavisinde anlamlı derecede daha fazla bulundu. Levosimendan grubunda tedavi öncesine göre CO ve Cl'de sırasıyla %36 ve %38 oranında artış görülürken dobutamin grubunda sırasıyla %15 ve %15 oranında artış saptandı. Aynı şekilde levosimendan grubunda EF tedavi öncesine göre %30, dobutamin grubunda ise %17 oranında artış saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu üzerine her iki grupta bulduğumuz etki LIDO çalışması ile benzerdi.

Doz titrasyon çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında 6. saatte levosimendan anlamlı derecede, daha büyük bir sıklıkta, pozitif hemodinamik yanıtı neden olmuştur ve hastalardaki semptomatik iyileşme hemodinamik iyileşmeye paralel bulunmuştur¹⁷. Son dönemde akut dekompanse KY olan 600 hastanın incelendiği ve henüz ön verilerinin özet olarak yayınlandığı REVIVE çalışmasında, standart tedavi uygulanan grupla standart tedaviye levosimendan eklenen hastalar klinik semptom ve bulgular açısından kıyaslanmıştır²⁰. REVIVE I alt grubunda ilk 100 hastaya ait ön veriler özet olarak bildirilmiş; levosimendan grubundaki klinik düzelenin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha iyi olduğu gösterilmiştir²⁰. Bizim çalışmamızda iki grupta semptomatik iyileşmeler karşılaştırıldığında levosimendanın dobutamine göre fonksiyonel kapasiteyi anlamlı olarak daha fazla arttırdığı saptandı

Sitozolik kalsiyum sistolde daha fazla olduğu için, miyofilamanların üzerine olan etkisi sistolde daha belirgindir; böylece, düşük enerji tüketimi ile kontraktılite iyileşir^{12,21}. Buna karşın, kalsiyum konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği ya da iyileştiği ileri sürülmüştür¹². Diyastolik fonksiyonları genellikle bozulmuş olan terminal dönem KY hastalarında bu fonksiyonların daha fazla olumsuz etkilenmesine neden olmayacağı bildirilmiştir^{12,21}. Kaşıkçioğlu ve ark. tarafından yapılan akut dekompanse KY olan 30 hastanın alındığı bir çalışmada, levosimendan grubunda doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen ve sistolik fonksiyon parametrelerinden olan sistolik dalga velositesinde artışa paralel olarak, hastaların altı dakikalık yürüme mesafelerinde infüzy-

on sonrasında anlamlı bir artış görülmüş, diyastolik fonksiyonların da olumsuz etkilenmediği saptanmıştır²². Bizim çalışmamızda da levosimendan ve dobutamin tedavisiyle diyastolik fonksiyonların olumsuz etkilenmediği izlendi. Levosimendanın myosit ve vasküler potasyum kanallarını açarak sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona yol açıp myokardiyal ön yük ve ard yükte azalma sonucunda sol ventrikül dolum basıncını azaltarak KY'de bozulmuş diyastolik fonksiyonlarda kısmi bir düzelme sağladığı izlendi. Aynı şekilde vasküler yatakta vazodilatasyona yol açan dobutamin tedavisiyle de levosimendana göre daha az olmakla birlikte kısmi bir düzelme sağladığı izlendi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Klinik çalışmalarda akut dekompanze KY tedavisinde levosimendan genellikle daha iyi tolere edilmiştir. En sık bildirilen istenmeyen olaylar baş ağrısı ve hipotaniyondur . Bu etkiler levosimendanın vazodilatör etkisine bağlanmaktadır^{6,10,17,18}. LIDO çalışmasında levosimendan grubunda en sık görülen istenmeyen etkiler baş ağrısı %14 ve hipotansiyon %9 olarak bildirilmiştir⁶. Aynı çalışmada anjina pectoris, myokardiyal iskemi ve hız-ritim bozuklukları dobutamin grubunda levosimendan grubuna göre daha fazla bulunmuştur⁶. Levosimendana bağlı yan etkiyi önceki çalışmalara göre daha az görmemizin nedeni, çalışma grubundaki farklılıklar veya vaka sayısındaki farklılıklara bağlı olabilir. REVIVE I²⁰ alt grubunda özet olarak yayınlanan ön verilerde 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). Akut dekompanze KY olan 1327 hastanın incelendiği ve ön verilerin özet olarak yayınlandığı SURVIVE²³ 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 %17,0), hipotansiyon (%15,5 ve %13,9) ve ventrikül taşikardisidir (%7,9 ve %7,3) Bizim çalışmamızda da en sık görülen istenmeyen olaylar levosimendan grubunda baş ağrısı ve hipotansiyon idi. Ayrıca baş dönmesi, nadir VPS ve sinüzal taşikardi gelişti. Dobutamin grubunda ise en sık VPS ve sinüzal taşikardi gelişti. Levosimendan grubunda daha az oranda istenmeyen olay görüldü (levosimendan grubunda %30, dobutamin grubunda %37, p>0,05). Ancak bu istatistiksel olarak anlamsızdı. Bizim çalışmamızda istenmeyen olaylar açısından elde edilen sonuç SURVIVE ve REVIVE I dışında

yapılmış diğer çalışmalarla koreleydi. SURVIVE ve REVIVE I çalışmalarının özet olarak yayınlanan ön verilerinde alınan sonuçların beklenenden farklı çıkması, uygulanan levosimendan infüzyon dozunun yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmanın sınırlılıkları olarak öncelikle her iki grupta vaka sayısının az olmasıydı. Hastaların izleminde invaziv monitorizasyonun ve uzun dönem takiplerin yapılmaması diğer sınırlılıklar olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılan, hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu artırarak etki gösteren bir pozitif inotropik ajan olan dobutamin hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, aritmogenezini tetiklediği ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Bir kalsiyum duyarlılaştırıcı ajan olan levosimendan ise, hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu artırmadan semptomatik ve hemodinamik iyileşme sağlayan yeni grup ilaçlardır. Bu grup ilaçların aritmi riskini artırmaksızın kardiyak performansı dobutamine oranla artırdığı ve bu nedenle dobutaminden üstün oldukları düşünülmeye karşın, bu ajanlarla ilgili daha çok hasta katılımlı, uzun dönem sonuçları ve mortalite ile ilişkisini kapsayacak şekilde düzenlenmiş ileri ki çalışmaların sonuçlarının beklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: Exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-26.
2. Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Monit* 2003;3:87-94.
3. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998; 352 (suppl 1): 37.
4. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
5. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999;138:78-86.
6. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomised double-blind

- trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
7. Rogers EW, Feigenbaum H, Weyman AE. Echocardiography for quantification of cardiac chambers. In Yu PN, Goodwin JF (Eds). *Progress in cardiology*. Vol. 8. Philadelphia: Lea and Febiger 1979; 807.
 8. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
 9. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998; 41(3): 207-24.
 10. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102:2222-27.
 11. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 2. *N Engl J Med* 1986;314:349-58.
 12. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmias: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in Phase II and Phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83:16-20.
 13. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367-72.
 14. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
 15. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, Liang CS, Goldenberg I, Applefeld MM, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure [Abstract]. *Circulation* 1986;74 (Suppl 11):11-38.
 16. Metra M, Missale C, Spano PF, Cas LD. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotoxine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25: 732-40.
 17. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1903-12.
 18. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. 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;23:1422-32.
 19. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005; 111: 1504-509.
 20. Garratt C, Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie B, Teerlink J, et al. 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. *Crit Care* 2004;8(Suppl1):P89.
 21. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-27.
 22. Kasikcioglu HA, Unal S, Tartan Z, Uyarel H, Okmen E, Kasikcioglu E, et al. Effects of levosimendan on left ventricular functional remodeling and exercise intolerance: a tissue Doppler study. *J Int Med Res* 2005; 33:397-405.
 23. Mebazaa A, Cohen-Solal A, Kleber F, et al. The SURVIVE-W Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. In: American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV. *Circulation* 2005;112:3364.

Akgül ve ark.
??

TGKD Cilt 11, Sayı 2
Mayıs 2007:

