

Akut kalp yetersizliğine algoritmalarla pratik yaklaşım

Practical approach to acute heart failure with algorithms

Mehdi Zoghi, Yüksel Çavuşoğlu¹, Mehmet Birhan Yılmaz², Sanem Nalbantgil, Mehmet Eren³, Alexandre Mebazaa⁴

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir,

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir,

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas,

³Siyami Ersek Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁴Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Hôpital Lariboisière, Paris, France

ÖZET

Akut kalp yetersizliği (AKY) sendromu heterojen bir grup olup farklı tedavi yaklaşımları gerektirmektedir. Yüksek kan basıncı olan hastalarda diüretik ve/veya vazodilatörler, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve hipoperfüzyon bulguları olanlarda ise daha çok inotropik ajanlar ön planda tutulmaktadır. Akut kalp yetersizliğinde doğru ve erken tanı, erken tedaviyi beraberinde getirerek mortaliteyi ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Dolayısıyla tüm hekimlerin kolaylıkla izleyebileceği algoritmaların oluşturulması önem taşımaktadır.

Bu yazıda kalp yetersizliği kılavuzlarının ve ülkemizde bu alanda yapılan klinik çalışmaların verileri paralelinde, akut kalp yetersizliğinin farklı klinik tabloları için ülkemiz koşullarına uygun tedavi algoritmaları önerilmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 436-46*)

Anahtar kelimeler: Akut kalp yetersizliği, tanı, tedavi, algoritma

ABSTRACT

Acute heart failure syndrome is a heterogeneous group, which requires distinct therapeutic approaches. Diuretics and/or vasodilators for patients with high blood pressure and inotropic agents for patients with low left ventricular ejection fraction and evidence of hypoperfusion are kept in the forefront. Early initiation of therapy along with accurate and early diagnosis in acute heart failure reduces mortality and morbidity significantly. Therefore, it is critically important to develop algorithms, which could easily be followed by all physicians.

In this paper, in parallelism with heart failure guidelines and utilizing data of the clinical studies, performed by colleagues of our country in this area, therapeutic algorithms compatible with the conditions of our country are suggested for distinct clinical presentations of acute heart failure.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 436-46*)

Key words: Acute heart failure, diagnosis, treatment, algorithm

Giriş

Ülkelerin ileri yaş nüfusları arttıkça kalp yetersizliğinin görülme sıklığı da artmaktadır. Artış oranı 1980'li yılların başında %164'e ulaşmışken tedavi yöntemlerindeki yeni gelişmeler ise sağ kalım oranında belirgin artış sağlayarak kalp yetersizliği (KY) popülasyonunun artmasına ivme kazandırmıştır. Gelecek yüzyıllarda da önemli bir toplumsal sağlık sorunu olmaya devam edecek gibi görünmektedir (1-5).

Akut kalp yetersizliğinde (AKY) tedavi hedefleri kronik olgulardan farklılık göstermekte ve ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) verilerine göre AKY'de yanlış tanı oranı %20'yi aşmaktadır (4). Bu alandaki ilk kılavuz 2005 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanırken, güncel kılavuzlarda dahi çoğu tedavi önerilerinin kanıt düzeyi ancak uzman görüşleri doğrultusunda kalmaktadır (6-9).

Diğer önemli bir nokta ise AKY'nin, kardiyologlar dışında iç hastalıkları, acil servis ve yoğun bakım uzmanlarının da sıkça karşılaştıkları ve

bizzat tanı ve/veya tedavi durumunda kaldıkları bir klinik tablo olmasıdır. Dolayısıyla sadece kardiyoloji uzmanlarının değil tüm ilgili sağlık personellerinin de kolayca uygulayabileceği algoritmaların hazırlanmasının her zamankinden daha fazla önem taşıdığını düşünmekteyiz. Bu yazıda son uluslararası kılavuzların (6-9), yeni geniş kapsamlı araştırmaların sonuçları (5, 10-15) ve ülkemizde bu alanda yapılan klinik çalışmaların (16-22) verilerinden yararlanılarak AKY'nin değişik klinik tabloları için tedavi algoritmaları önerilmektedir. Ayrıca ülkemizde acil ve yoğun bakım ünitelerinin birbirlerinden farklı alt yapı ve olanaklara sahip oldukları ön görüşüyle önerdiğimiz 5 klinik senaryoda (KS), 5 tedavi algoritmasının (Tablo 1), akut kalp yetersizliğinin tedavi yönetimi açısından tüm hekimlere önemli bir katkı sağlayabileceği kanısındayız.

Akut kalp yetersizliğinin tanımı ve klinik sınıflandırması

Akut kalp yetersizliği, KY'nin tipik semptom ve bulgularının ani veya kademeli olarak ortaya çıktığı ve acil tedavi gerektiren, bir klinik send-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Mehdi Zoghi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, 35100, İzmir, Türkiye
Tel: +90 232 390 40 01 Faks: +90 232 390 32 87 E-posta: mehdi.zoghi@ege.edu.tr

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

Tablo 1. AKY'nin 5 klinik senaryosunun demografik ve klinik özellikleri

Klinik senaryolar	Demografik ve klinik özellikler
KS 1	Yüksek kan basıncı (>140/90 mmHg) İleri yaş, Kadın cinsiyet, DM, SVH, Obezite, HT Pulmoner ödem ön plandadır Hastane içi mortalite %3
KS 2	Normal Kan basıncı (100-140 mmHg) Dispne ve/veya konjesyonun diğer bulguları Sistemik ödem ön plandadır Hastane içi mortalite %3
KS 3	Düşük kan basıncı (<100 mmHg) Hipoperfüzyon ve/veya kardiyojenik şok Minimal sistemik ve pulmoner ödem Hastane içi mortalite %7
KS 4	AKY'nin semptom ve bulguları Akut koroner sendrom bulguları (Tek başına troponin yüksekliği yeterli değil)
KS 5	Sağ ventrikül disfonksiyonu Sistemik venöz konjesyon bulguları Pulmoner ödem yok

AKY - akut kalp yetersizliği, DM - diyabetes mellitus, HT - hipertansiyon, KS - klinik senaryo,
SVH - sol ventrikül hipertrofisi

rom olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2008 rehberinde "Akut" kelimesi hekimler tarafından farklı algılanabildiği gerekçesiyle yeni bir KY sınıflandırması yapmıştır. Bu sınıflandırmada kalp yetersizliği yeni başlayan (ilk kez ortaya çıkan, akut ya da yavaş başlangıçlı), geçici (tekrarlayan veya ataklarla seyreden) ve kronik (direnci, stabil, kötüleşen veya dekompanse) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Ancak bu yeni sınıflandırmaya uyan tanı ve tedavi yaklaşımlarından söz edilmemiştir (8). Dolayısıyla biz yazımızda akut kalp yetersizliği terimini kullanmayı tercih ettik.

Önemli olan nokta tüm rehberlerin de vurguladığı gibi kalp yetersizliği tanısı sadece semptomlara değil, aynı zamanda klinik (periferik ödem, pulmoner raller, taşikardi) ve objektif bulgulara (ekokardiyografik bulgular ve natriüretik peptidlerin yükselmesi) da dayanmalıdır (6-9). Natriüretik peptidler (BNP ve NTpro-BNP), volüm ve basınç yükselmesine paralel olarak serumda yükselmesi kalp yetersizliği ve kalp yetersizliğine neden olabilecek hemodinamik bozukluğun varlığını göstermektedir. Buna karşın kandaki düzeyleri yaş, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmektedir. Birlikte serumda yükselmesi kalp yetersizliği ve kalp yetersizliğine neden olabilecek hemodinamiğin varlığını göstermektedir. Türkiye'de akciğer hastalıkları ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı oranlarının yüksek olması nedeniyle NP ölçümlerinin ayırıcı tanıda yararlı olabileceği düşüncesindeyiz (23). Zira NP'ler akciğer hastalıklarında AKY'deki kadar belirgin artış göstermektedir (8,14).

Akut kalp yetersizliğinde tedavi prensipleri

Akut kalp yetersizliğinde tedavi hedefleri kronik kalp yetersizliğinden farklılık göstermektedir. Kronik KY'de hedefler prognozda iyileşme ve korunmaya yönelik iken akut KY'de semptomatik iyileşme tedavinin önemli bir yapı taşını oluşturmaktadır. Akut kalp yetersizliğinde semptomatik iyileşme, yeterli oksijenlenme, organ perfüzyonu ve hemodinamik düzelleme, kardiyak ve renal hasarın sınırlanması, hastanın yoğun bakımda yatış süresini en aza indirmek tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır (7-9).

Oksijen

Hipoksemisi olan tüm AKY hastalarına, arteriyel oksijen satürasyonu ≥ 95 olacak şekilde (kronik obstrüktif akciğer hastalarında > 90) oksijen verilmesi tüm kılavuzlarda önerilmektedir.

CPAP (Sürekli pozitif havayolu basıncı, continuous positive airway pressure)

Akut kalp yetersizliği tablosundaki hastalarda, akciğer ödemi ya da solunum sıkıntısının varlığında en kısa sürede noninvazif ventilasyon (uygulama kolaylığı nedeniyle CPAP) düşünülmelidir. Önce 5-7.5 cmH₂O basınçla başlamak ve klinik yanıtı göre titrasyon yapmak en uygun yaklaşım olacaktır (14). Kardiyojenik şokta, sağ kalp yetersizliğinde ve acil entübasyon gerektiren durumlarda bu yöntem kullanılmamalıdır.

Morfin

Anksiyeteli, huzursuz dispneik ve göğüs ağrısı olan hastalarda morfin uygulaması bu semptomları iyileştirebilir. Solunuma dikkat edilerek morfin hidroklorür'ün 2.5-5 mg'lık intravenöz (i.v.) bolus uygulaması şeklinde verilebileceği son kılavuzda belirtilmektedir. Yakın zamanda bildirilen ADHERE kayıt çalışmasının verilerinde; morfin kullanımının entübasyon riskini arttırdığı, yoğun bakımda kalış süresini uzattığı ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmektedir (24). Kontrollü çalışma sonuçları alınana dek, AKY'de morfin kullanımı konusunda dikkatli olunması, uygulamanın bireyselleştirilmesi, risk-fayda oranına göre davranılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kıvrım (loop) diüretikleri

Pulmoner ve sistemik venöz konjesyon bulguları olan KY hastalarının semptomatik iyileşme sağlamak ve başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. Kısa ve orta dönem olumlu etkileri söz konusu iken uzun dönem kullanımına ilişkin mortalite ve morbidite sonuçları bilinmemektedir. Başlangıç dozu 20-40 mg i.v. bolus olup gerektiğinde böbrek fonksiyonları yakından izlenerek doz artırımı veya devamlı infüzyon uygulaması yapılabilmektedir (8, 9). Yüksek doz diüretik kullanımından hipovolemi, hiponatremi, renin anjiyotensin-aldosteron sistemini uyarılması ve mortalite riskinde artıştan dolayı kaçınılmalıdır. İlk 6 saatte furosemid dozu <100 mg ve ilk günde < 240 mg olmalıdır (8, 25).

Vazodilatörler

Hipotansif (sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg) ve ciddi kapak darlıkları (özellikle aort darlığı) olan AKY hastaları dışında erken dönemde uygulanmalıdır. En yaygın olarak kullanılan i.v. nitrogliserin (NTG) düşük dozlarda venodilatasyon sağlarken yüksek dozlarda arteriyel dilatasyon yapmaktadır. Başlangıç olarak 10-20 µg/dk doz uygulayıp bu doz gerektiğinde her 5 dakikada 5-10 µg/dk (maksimum 200 µg/dk) artırılmalıdır. Başlangıç olarak NTG sprey 400 µg (2 puf) veya dilaltı izosorbid dinitrat 1-3 mg şeklinde başlanıp sonra intravenöz forma geçilebilir (8). Sodyum nitroprussid ise venöz ve arteriyel vazodilatasyon etkiye sahip güçlü bir ajandır. Başlangıç dozu 0.3 µg/kg/dk olup 5 µg/kg/dk'ye kadar titre edilebilir. Uygulama sırasında radyal kanül aracılığıyla yakından kan basıncı takibi önerilmektedir (8).

Pozitif inotropik ajanlar

Akut kalp yetersizliği tedavisinde başlıca hedef semptomların ve hemodinamik durumun düzeltilmesidir. Akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan olguların yaklaşık %50'sinde sistolik disfonksiyon söz konusu olup, tüm olguların yaklaşık %5-10'nunda hemodinamik durumun kontrolü amacıyla inotropik tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (8). Genel olarak inotropik tedavi kararında belirleyici olan faktörler hipotansiyon ve/veya periferik hipoperfüzyondur (8, 31). Periferik hipoperfüzyonun göstergeleri olan soğuk-nemli ekstremiteler, hipotansiyon,

taşikardi, nabız basıncında azalma, periferik siyanoz, mental değişiklik, "Cheyne-Stokes" solunumu ile beraber sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve dilatasyonu bulunan, düşük kardiyak debiyeye bağlı renal ve hepatik fonksiyonlarda yeni ya da ilerleyici kötüleşmenin geliştiği olgularda inotropik tedavi endikasyonu vardır. Söz konusu olgu grubunda inotropik tedaviye mümkün olduğunca erken dönemde başlanması ve tedavi hedeflerine kısa zamanda ulaşılması klinik yarar açısından önem taşır. Ayrıca, başlangıçta uygulanan vazodilatör ve diüretik tedaviye tolerans gelişen ya da yanıt alınamayan olgularda inotropik tedaviye başlama endikasyonu vardır. Diyastolik disfonksiyon veya korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu durumunda inotropik tedavinin yeri yoktur. Bu nedenle KS 1 (Dispne ve/veya konjesyonun eşlik ettiği yüksek SKB ile seyreden AKY) olgularında inotropik tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Sistolik disfonksiyon ve dilatasyon ile beraber vazodilatör ve diüretik tedaviye yeterince yanıt alınamayan ya da periferik hipoperfüzyon ve/veya hipotansiyon gelişen KS 2 (Normal SKB ile beraber dispne ve/veya konjesyonla seyreden AKY) ve KS 4 (Akut koroner sendroma bağlı olarak gelişen nefes darlığı ve/veya konjesyonla seyreden AKY) olgularda inotropik tedavi uygulanması gerekmektedir. Klinik 3 senaryosunda düşük SKB (<100 mmHg), dispne ve diğer konjesyon semptomları ile seyreden AKY olguların ise önemli bir bölümünde inotropik destek gereklidir.

Inotropik ajanların, miyokardın sistolik disfonksiyona bağlı AKY bulunan olgularda, kısa dönem intravenöz uygulama ile miyokard kontraktilitesini artırarak kardiyak debiyi arttırdıkları, ventrikül dolum basıncı, pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP: pulmonary capillary wedge pressure) ve sistemik vasküler direnci azalttıkları ve semptomatik düzelmeye sağladıkları gösterilmiştir. Ancak, özellikle geleneksel inotropik ajanların hücre içi kalsiyum düzeyi, oksijen tüketimi ve miyokardın oksijen ihtiyacını arttırdıkları, ciddi aritmilere zemin hazırladığı ve miyokarda direkt toksik etkili olabildikleri, bunun ötesinde, prospektif randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına dayanmasa da, mortaliteyi arttırabileceğine ilişkin sonuçlar bulunmaktadır (32). Bununla beraber, AKY olgularının bir kısmında sistolik disfonksiyona bağlı kardiyak debide azalma söz konusu olduğundan, hızlı bir hemodinamik kontrol ile klinik tablonun kısa sürede düzeltilmesi amacıyla vazodilatör tedavi ile birlikte ya da tek başına inotropik tedavi gerekmektedir. Semptom, klinik süreç ve prognoz hemodinamik duruma bağlı olduğu KS 3 olgularda hemodinamik parametrelerde sağlanacak düzelmeler için erken dönemde uygulanacak inotropik tedavi hayat kurtarıcı olabilir. Akut kalp yetersizliği olgularının küçük bir bölümünü oluştursa da, kardiyojenik şok veya düşük kardiyak debi ile beraber hipotansiyon sergileyen KS 3 olgularında inotropik tedavinin amacı, hızla uygun kan basıncı düzeyini sağlayarak ve kardiyak debiyi arttırarak vital organ perfüzyonunu düzeltmektir. Bu olgularda inotropik tedaviyi başlangıç tedavisinde uygulamaya başlamak gerekmektedir (8, 31).

Bugün için ülkemizde bulunan ve kullanımı yaygın olan inotropik ajanlar; adrenerjik reseptör agonistleri dopamin ve dobutamin ile son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan kalsiyum duyarlılaştırıcı ajan levosimendandır. Dopamin ve dobutamin tek başına daha çok inotropik etkili iken, levosimendan'ın inotropik etkinliği yanında vazodilatör etkinliği de bulunmaktadır. Epinefrin ve norepinefrin, alfa adrenerjik etkileri nedeniyle vazopresör etkinlikleri ön planda olan ve genellikle diğer inotropiklere yeterince yanıt alınamayan ciddi hipotansiyonu bulunan olgularda kullanılan vazopresör katekolaminlerdir (8).

Dopamin, düşük dozlarda (<2 µgr/kg/dk) sadece dopaminerjik reseptörlere etki ederek renal, koroner ve serebral vasküler yatakta vazodilatasyona neden olurken, daha yüksek dozlarda (>2 µgr/kg/dk) β1 reseptör stimülasyonu sonucu miyokard kontraktilitesini artırır (33). Tek başına inotropik etkinliğin istendiği durumlarda 2-5 µgr/kg/dk doz aralığında kullanılması önerilir. Daha yüksek dozlarda (>5 µgr/kg/dk) alfa

adrenerjik reseptörlere etki ile sistemik vasküler direnci, dolayısıyla kan basıncını artırır (34, 35). Ciddi hipotansiyonla (SKB <90 mmHg) seyreden KY ve kardiyojenik şokta, hem periferik perfüzyonu koruyacak kan basıncı düzeyini elde etmek hem de inotropik etkiyle kardiyak debiyi arttırma hedefine ulaşmak için uygun bir inotropik ajandır. Normotansif olgularda kullanımı önerilmez.

Dobutamin, β1 reseptör üzerinden doza bağımlı inotropik ve kronotropik etki ile kardiyak debiyi arttıran inotropik ajandır (32). Kalp yetersizliğinde, ventrikül dolum basıncı, PCWP, pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansı azaltmaktadır. Dopamin ile karşılaştırıldığında kardiyak debi artışı daha fazladır (34, 35). Kan basıncı normal ya da normale yakın olan düşük kardiyak debili AKY bulunan olgularda dopamin tercih edilecek inotropik ajandır (36). Belirgin hipotansiyonu olanlarda da başlangıçta dopamin tercih edilmelidir. Semptom, hemodinamik ve diürezdeki düzelmeye göre infüzyon hızı titre edilerek 15-20 µgr/kg/dk dozuna kadar çıkılabilir. Yüksek dozlara çıkılırken kalp hızı artışı ve aritmiler açısından dikkat gerektirir. En önemli dezavantajı, 24-48 saatlik kullanımı sonrası tolerans gelişmesi ve beta bloker kullanımında etkinliğinin azalmasıdır (37, 38). Koroner arter hastalığı bulunan olgularda iskemiye indükleyebileceği, var olan iskemiye arttırabileceği ve infarkt alanını genişletebileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır (32, 39). FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial) çalışması dobutamin infüzyonu uygulananlarda 6 aylık mortalitenin dobutamin uygulanmayan gruba göre daha yüksek olduğunu (40), retrospektif veri değerlendirmesine dayanan ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) çalışması, dobutamin ve milrinon uygulamasının, nitroglicerinin ve nesiritid uygulaması ile karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (41). Ancak genelde daha kötü durumdaki hastalara inotropik tedavi uygulama eğilimi olduğundan prospektif, randomize, kontrollü çalışma sonuçları olmadan tanımlanan olumsuz sonuçların sağlıklı bir değerlendirilmesini yapmak mümkün gibi görünmemektedir.

Levosimendan, miyokardiyal kontraktıl proteinlerin kalsiyum duyarlılığını arttırarak etki gösteren yeni bir pozitif inotropik ajandır (16, 21). Hücre içi kalsiyum düzeyini arttırmadan kardiyak kontraktiliteyi arttırması levosimendanı geleneksel inotropik ajanlardan farklı kılmaktadır. Aynı zamanda, vasküler düz kasta ATP bağımlı potasyum kanallarını açıcı etkisi ile arteriyel ve venöz vazodilatasyona neden olarak, periferik vasküler direnci, dolayısıyla kalbin ön ve ardyükünü azaltması hemodinamik etkinliğinin önemli bir özelliğini oluşturmaktadır. Levosimendanın doza bağımlı olarak kardiyak debi ve atım hacmini arttırdığı, PCWP, ventrikül dolum basıncı, pulmoner arteriyel basıncı azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (42, 43). Ayrıca koroner vasküler rezistansı azalttığı, koroner ve renal kan akımını arttırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (44, 45). Miyokardiyal iskemi ve oksijen tüketimi artışına neden olmadan KY olgularında hemodinamiyi düzeltir (46). Söz konusu hemodinamik etkileriyle KY olgularında semptomatik düzelmeye sağlar (47). LIDO çalışması, levosimendanın kardiyak debi artışı ve PCWP'nın azalmasında dobutamininden daha olumlu bir hemodinamik yarar sağladığını göstermiştir (48).

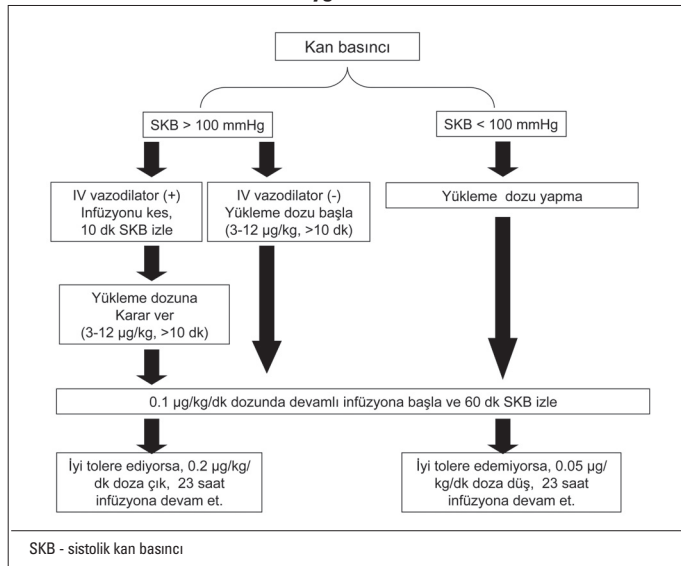
Levosimendan, hastane içi şartlarda, 3-12 µgr/kg/dk'lık yüklenme dozunun 10 dk'da verilmesini takiben, 0.05-0.2 µgr/kg/dk dozunda 24 saatlik devamlı i.v. infüzyon şeklinde uygulanır (8). Vazodilatasyona bağlı hipotansiyon görülebileceğinden, sınırdaki hipotansiyonu olan olgularda yüklenme dozu yapılmadan sürekli infüzyon dozunda başlanarak uygulanabilir. Sistolik kan basıncı <85 mmHg olan olgularda tek başına kullanımı önerilmez, kullanılması düşünülürse vazopresörler ile kombine uygulanması gerekir. Klinikte levosimendan yüklenme ve devamlı infüzyon uygulaması ile ilgili önerilen bir algoritma Tablo 2'de sunulmuştur.

Levosimendanın, dobutamine üstünlük sağladığı en önemli özellikleri, hemodinamik etkinliğinin aktif metaboliti (OR-1896) sayesinde 7-9 gün devam etmesi ve etkinliğine tolerans gelişmemesidir (21). Dobutamin ile karşılaştırıldığında, natriüretik peptid düzeylerinde gözlenen azalma-

nın daha belirgin ve daha uzun süreli olması, levosimendan infüzyonunun kesilmesinden sonra uzunca bir süre etkinliğinin devam ettiğini desteklemektedir (20, 49). Benzer şekilde, dobutaminden farklı olarak, levosimendanın hemodinamik etkinliği beta bloker kullanımında azalmamakta, tam tersine beta bloker kullanan olgularda etkinliği daha belirgin ortaya çıkmaktadır (48, 50, 51). Diğer inotropiklerden farklı olarak diyastolik fonksiyonları bozmadığı, bunun ötesinde düzeltilebileceğini destekleyen çalışmalar da vardır (52, 53). İnotropik tedavi gereken AKY'de levosimendanın diğer inotropik ajanlara tercih edileceği klinik durumlar Tablo 3'de sunulmuştur.

Levosimendan, miyokardın oksijen tüketimi ve enerji ihtiyacı artışına neden olmadığından, dolayısıyla terapötik dozlarda iskemiye arttırmadığından ve infarkt alanını sınırladığına ilişkin veriler bulunduğundan (54) iskemik kalp hastalığı ve akut koroner sendromu olan olgularda KY'ne bağlı inotropik tedavi ihtiyacı durumunda tercih edilecek ajandır. İskemik olgularda levosimendanın güvenlik ve etkinliğinin değerlendirildiği RUSLAN çalışmasında (55), akut miyokard infarktüsü sonrası dekompanse KY gelişen olgularda, iskemi ve hipotansiyon gelişim sıklığının plasebo ile benzer olduğu ve 14 günlük mortalitenin levosimendan grubunda daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç levosimendanın iskemik olgularda güvenli bir inotropik ajan olduğunu desteklemektedir.

Tablo 2. Levosimendan: Doz ve uygulama tablosu



Tablo 3. Levosimendan'ın diğer inotropik ajanlara tercih nedeni olan klinik durumlar

1. Beta bloker tedavi almakta olan olgular (22,25,26)
2. İskemisi devam eden akut koroner sendromlu olgular (18,20,29,37)
3. İskemi gelişme olasılığı olan ciddi/yaygın stabil KAH olan olgular (18,20,29,37)
4. Miyokard infarktüsü sonrası dönemde kalp yetersizliği gelişen olgular (30)
5. Başarılı primer PKG sonrası post-MI LV disfonksiyon gelişen olgular (30,37,38,39)
6. Başlangıçta uygulanan dobutamin tedavisine yanıt alınamayan olgular (14)
7. Sağ ventrikül disfonksiyonu ile beraber olan LV disfonksiyonu (33,34,35,36)

KAH - koroner arter hastalığı, MI - miyokard infarktüsü, PKG - perkütan koroner girişim

Randomize klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak, levosimendanın güvenlik ve etkinliği ile ilgili olarak diğer inotropik ajanlardan çok daha fazla veri olduğu söylenebilir. LIDO (48) ve RUSLAN (55) çalışmalarında gözlenen mortaliteyi azaltma yararı, SURVIVE (12) çalışmasında gösterilememiş olsa da meta analizler levosimendanın mortalite üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermektedir (56). SURVIVE çalışmasının alt grup analizlerinde, önceden KY olduğu bilinen veya beta bloker tedavi altında olan akut kalp yetersizliği olgularında levosimendanın dobutamine göre kısa dönem mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

Son yıllarda giderek artan kanıtlar levosimendanın sol ventrikül disfonksiyonu ile beraber sağ ventrikül yetersizliği olan olgularda sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını düzelttiği, pulmoner arter basıncını azaltarak sağ ventrikül-pulmoner hemodinamiğinin eşgüdümü performansına katkıda bulunduğunu göstermektedir (17, 18, 22, 57). Benzer şekilde, MI geçiren hastalarda başarılı primer perkütan girişim tedavisi sonrasında sol ventrikül disfonksiyonu geliştiğinde levosimendanın klinik sonuçları düzelttiği bildirilmektedir (58, 59). Nispeten küçük serilerde, MI sonrasında kardiyojenik şok gelişen olgularda, vazopresör ve İABP (intra-aortik balon pompası) ile kombine levosimendan uygulaması ile elde edilen sonuçlar cesaret verici gibi görünmektedir (60).

Seçilmiş AKY olgularında inotropik ajanlar kombine uygulanabilir. Kombine inotropik ajan uygulaması nadiren gerekse de kardiyolog onayı ve endikasyonu gerekir. Tek başına dobutamine refrakter ileri evre KY olgularında, klinik ve hemodinamik sonuçların düzeltilmesi amacıyla dobutamin infüzyonuna levosimendan eklenebilir (61, 62). Levosimendan ve dobutamin kombinasyonu, daha önceki hospitalizasyonlarda tek inotropik ajanla birlikte uygulanan optimal KY tedavisine yanıt alınmadığı bilinen ileri evre KY olgularında, başlangıç inotropik tedavi stratejisi olarak düşünülebilir (14). Başlangıçta hipotansiyon nedeniyle dopamin verilen ciddi sistolik disfonksiyonu olan ileri KY olgularında, levosimendan dopamin infüzyonuna eklenebilir. Levosimendan ile dopamin kombinasyonu, MI sonrasında oluşan kardiyojenik şokta İABP ve dopamin ile sistolik kan basıncı > 90 mmHg sağlandıktan sonra düşünülebilir (63).

Vazopresör ilaçlar

Dopamin daha önce de belirtildiği gibi, β -adrenerjik hücreleri uyarak miyokard kontraktilesini ve kardiyak debiyi arttıran bir ajandır. Düşük dozlarda (<5 μ g/kg/dakika) renal perfüzyon ve sınırlı diürez artışı ile birlikte inotropik etki amacıyla kullanılırken, daha yüksek dozlarda, α -adrenerjik stimülasyon ile sistemik vasküler rezistansı arttırarak uygun sistolik kan basıncının sağlanmasında vazopresör etki amacıyla kullanılır. Yüksek dozlarda kalp atım hızını da arttıracığı unutulmamalı ve kalp atım hızı 100/dakika üzerinde ise dikkatle kullanılmalıdır. Sistolik kan basıncı 100 mmHg'nin altında seyreden KY olgularında kullanılmalıdır. Sistolik kan basıncı >140 mmHg ise tedavide yeri yoktur (14). Avrupa Kardiyoloji Derneği rehberinde (8) öneri düzeyi IIb, kanıt düzeyi ise C'dir.

Vazopresör ajanlar (norepinefrin gibi) KY'nin tedavisinde ilk kullanılacak ilaçlar olmayıp ancak kardiyojenik şok tablosunda inotrop ve sıvı tedavisi ile sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerine çıkarılamayan olgularda kullanılmalıdır. Kardiyojenik şokta sistemik vasküler direnç yüksek olduğundan dolayı bu ilaçlar dikkatle kullanılmalı ve en kısa sürede kesilmelidirler. İnfüzyon için santral damar yolu gereklidir. Epinefrin ise inotropik veya vazopresör ilaç olarak tercih edilmemelidir, kullanımı kardiyak canlandırma sırasındaki uygulamalarla sınırlandırılmalıdır (öneri düzeyi IIb, kanıt düzeyi C) (14). Amerika'nın (ACC/AHA American College of Cardiology/American Heart Association) 2009 kalp yetersizliği kılavuzunda ise sistemik perfüzyon bozukluğu ile seyreden hipotansiyon durumunda bu ilaçların kullanımına yer verilmesi önerilmektedir (öneri düzeyi I, kanıt düzeyi C) (9).

Kardiyak glikozitler

Akut kalp yetersizliği kliniği ile başvuran olgularda dijital preparatlar ilk tercih edilecek ajanlar olmamalıdır. Olguda atriyal fibrilasyon mevcutsa ve hız kontrolü gerekiyorsa bu preparatlara başvurulabilir. Yapılan çalışmalarda yalnız digoksine ait veri bulunduğu için tercih edilecek ajan olmalıdır (5, 8).

Klinik senaryolarla akut kalp yetersizliği algoritmaları

Akut kalp yetersizliğinde SKB mortalite ve morbiditenin önemli göstergesidir. EFICA (6) ve OPTIMIZE-HF (11) çalışmalarının sonuçları tedavi algoritmalarının hastaneye başvuru esnasındaki SKB değerleri doğrultusunda yapılması gereksinimini doğurmuştur (10, 14, 26). Yüksek kan basıncı olan hastalarda diüretik ve/veya vazodilatör tedavi düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), hipoperfüzyon bulguları olanlarda ise daha çok inotropik ajanlar dikkate alınmalıdır (8, 26, 27).

Biz de yazımızda AKY hastalarının tanı ve tedavisinde, başta SKB'nin yönlendirdiği üç klinik senaryoyla birlikte AKS ve sağ ventrikül yetersizliği olmak üzere toplam 5 senaryo çerçevesinde basit ve uygulanabilir algoritmalar oluşturduk (Tablo 1).

Klinik Senaryo 1 (KS 1): Dispne ve/veya konjesyonun eşlik ettiği yüksek SKB ile seyreden akut kalp yetersizliği

Akut kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık yarısında SKB>140 mmHg olmaktadır (4, 6, 11, 27). Bu KS'de semptomlar ani başlarken çoğu kez AKY'nin ilk atağı olmaktadır. Farklı demografik özelliğe sahip olan bu grup hastalarda sol ventrikülün sistolik fonksiyonları göreceli olarak korunmuş olup hipovolemi ve konjestif semptomlar ön plandadır (Tablo 1). KS 1'in temelinde yüksek kan basıncıyla birlikte sol ventrikül diyastolik basınç artışının neden olduğu pulmoner konjesyon yer almaktadır. Sempatik ve nörohormonal aktivitede artışa bağlı olarak taşikardi ve vazokonstriksiyon söz konusudur (14, 26, 28).

İskemik kalp hastalığı oranının daha düşük olduğu hipertansif AKY hastalarında sistemik konjesyondan ziyade pulmoner ödem ön plandadır. Dolayısıyla göğüs grafisinde pulmoner konjesyon bulguları olmasına rağmen çoğu hasta övolemi veya hipovolemiktir. Pozitif inotropik ilaçların uygulama yeri bulunmadığı KS 1 hastalarında tedaviye önce vazodilatör ilaçlar (NTG) ile başlanmalı ve hipovolemi bulguları olan hastalarda diüretik eklenmelidir (Tablo 4). Volüm yüklenmesi olmayan hastalarda diüretik tedaviye nadiren gereksinim duyulmaktadır (8, 4, 27). Diüretik direnci saptanılan olgularda ise düşük doz diüretik kombinasyonlarının (tiyazidler veya aldosteron antagonistleri) tek ilacın yüksek dozundan daha etkili olduğu bildirilmektedir (8).

Hipertansif AKY kliniğinde olanlarda pozitif inotropik ilaçların (dopamin, dopamin, levosimendan) kullanım yeri bulunmamaktadır (8, 14, 15). Genellikle acil servis hekimleri tarafından ilk değerlendirmesi yapılan bu grup hastalar başlangıç tedavisi sonrası hastaneye yatış gereksinimleri açısından incelenmelidir. Acil servisten taburcu edilen KS 1, hastaların mutlaka bir hafta içerisinde kardiyoloji uzmanı tarafından tekrar değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız. Bu değerlendirme kapsamında klinik bulgular, EKG ve biyokimyasal testler tekrar incelenmeli, ekokardiyografik tetkik yapılmalı ve uzun dönem prognoza yönelik ilaç tedavisi (ACE-İ, veya ARB ve β -bloker) düzenlenmelidir.

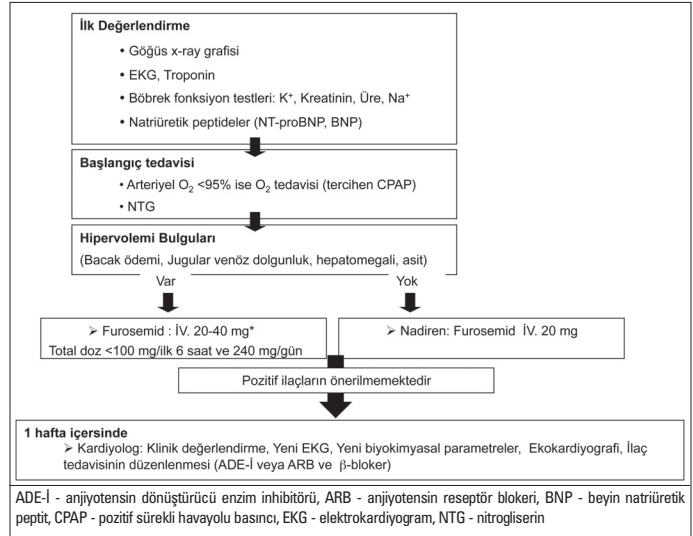
Klinik senaryo 2 (KS 2): Normal SKB ile beraber dispne ve/veya konjesyonla seyreden akut kalp yetersizliği

KS 1'de, dakikalar/saatler içinde gelişen hızlı bir kötüleşme söz konusu iken, KS 2'de günler içinde ortaya çıkan ilerleyici bir klinik tablo söz konusudur. Semptom ve bulgularda progresif bir artış gözlenir. Sistemik konjesyonun ön planda olması nedeniyle kilo artışı ve ödem

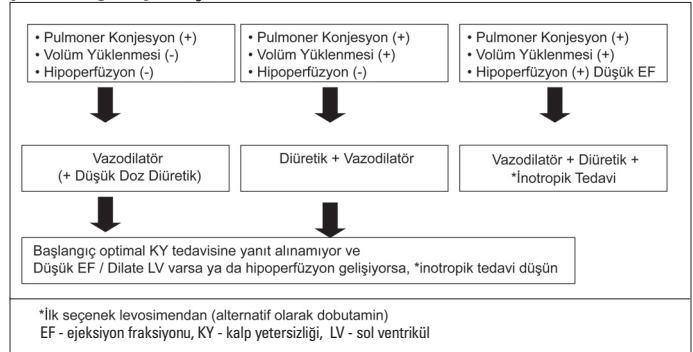
tespit edilir. Pulmoner konjesyon da klinik tabloya eşlik eder ancak KS1 pulmoner konjesyonu ile karşılaştırıldığında minimaldir. Genellikle kronik KY zemininde akut dekompanse kalp yetersizliği kliniği sergilenir. Kronik ventriküler dolum basıncı yüksekliği, tabloda gözlenen bozulma ile paralel olarak daha da yükselir. Pulmoner kapiller kama basıncı, pulmoner arteriyel basınç ve venöz basınç yüksekliği söz konusudur. Genellikle sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve dilatasyonu bulunur. Klinik tabloda gözlenen ilerleyici kötüleşme ile beraber organ disfonksiyonu bulgularına sıklıkla rastlanır. Böbrekler ve/veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma ya da kötüleşme ortaya çıkabilir. Kronik KY nedeniyle anemi tabloya eşlik edebilir.

KS 2 tablosunda AKY ile başvuran olgulara yaklaşımla ilgili bir algoritma Tablo 5'de verilmiştir. Kilo artışı ve sistemik ödemden çok, giderek artan dispne yakınmasıyla beraber pulmoner konjesyon bulgularının ön planda olduğu olgularda sistolik kan basıncını 100 mmHg'nın altına düşürmeyecek şekilde i.v. vazodilatör uygulanması esastır. Düşük doz iv diüretik (furosemid 20 mg bolus) eklenebilir. Klinik tabloda alınan yanıtla göre vazodilatör ve diüretik dozu artırılabilir. Sistemik konjesyon olmadan pulmoner konjesyonun ön planda olduğu durumlarda tedaviye yüksek doz potent diüretiklerle başlamak hipovolemi ile beraber renal fonksiyonlarda kötüleşme ve hipoperfüzyon riskini beraberinde getirebilir. Dispne ile beraber kilo artışı, pretibial ödem, venöz dolgunluk gibi volüm yüklenmesi bulgularının bulunduğu olgularda iv diüretik (furosemid 20-40 mg bolus) tedavi ile beraber vazodilatör tedavinin uygulanması ve diürez ve klinik yanıtla göre ilerleyen saatlerde diüretik ve vazodi-

Tablo 4. KS 1: Dispne ve/veya konjesyonun eşlik ettiği yüksek SBP (Hipertansif AKY)



Tablo 5. KS 2: Normal sistolik kan basıncı ile seyreden akut kalp yetersizliğine yaklaşım



latör doz titrasyonunun yapılması, yeterli diürez yanıtı alınamayanlarda devamlı diüretik infüzyonunun düşünülmesi uygun olacaktır. Her iki klinik tablo için; sol ventrikül dilatasyonu ve düşük EF bulunan olgularda tedaviye yeterince yanıt alınmıyor veya hipoperfüzyon bulguları geliyorsa 24-48 saat sonra inotropik tedavinin eklenmesi düşünülmelidir. İnotropik tedavi kararı verildiğinde vazodilatör özelliği nedeniyle KS 2 olgularda levosimendan ilk tercih edilecek ajan olabilir. Hastaneye kabul sırasında pulmoner ve sistemik konjesyonla beraber soğuk ekstremiteler, diürezde azalma, renal fonksiyonlarda kötüleşme gibi hipoperfüzyon bulguları olan sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalarda başlangıçtan itibaren vazodilatör ve diüretik tedavi ile beraber inotropik tedavinin başlanması uygun olacaktır (Tablo 5).

Klinik senaryo 3 (KS 3): Düşük SKB (<100 mmHg), dispne ve diğer konjesyon semptomları ile seyreden akut kalp yetersizliği

En az görülen AKY tablosudur (<%10). Akut kalp yetersizliği hastalarında kardiyojenik şokun görülme sıklığı ise yaklaşık %1 olmaktadır (63). KS 3 tablosunda genelde düşük sistolik kan basıncı ve düşük kardiyak debiyle birlikte organ hipoperfüzyon bulguları vardır (14). Hipoperfüzyon bulgularından en az biri: daralmış nabız basıncı, soğuk ekstremiteler, uykuya meyil, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitör ile hipotansiyon gelişmesi, düşük serum sodyumu, renal disfonksiyon, karaciğer enzimlerinde yükselme, pulsus alternans, SVO₂ (miks venöz oksijen saturasyonu) >%65 vardır. Klinik olarak pulmoner ödemin varlığı şart değildir ve kardiyojenik şok dışında nadir görülür. Ancak dolmuş basınçları kronik olarak yüksektir. Semptomlar kademeli olarak veya aniden ortaya çıkabilir. Organ hipoperfüzyonu tabloya hakim olabilir (örn: Kreatinin ya da karaciğer enzim yükselmesi).

İki farklı alt tipi söz konusudur: 1) belirgin hipoperfüzyonla giden kardiyojenik şoktaki grup ve 2) hipoperfüzyon ya da kardiyojenik şokun olmadığı grup (Tablo 6). Kardiyojenik şok; düşük kardiyak debinin eşlik ettiği organ hipoperfüzyon bulguları (hipotansiyon, mental durumda değişiklikler, soğuk ve siyanotik cilt) ve volüm yüklenmesinin kanıtları (dispne, raller) ile tanınır. Hemodinamik olarak; uzamış ve dirençli hipotansiyon, azalmış kardiyak indeks (<2.2 L/min/ m²) ve artmış PCWP (>18 mmHg) ile karakterizedir.

KS 3 tablosundaki hastaların en kısa sürede kardiyojenik şok açısından kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmesini ve ekokardiyografik olarak incelenmesini (Tablo 7) öneriyoruz.

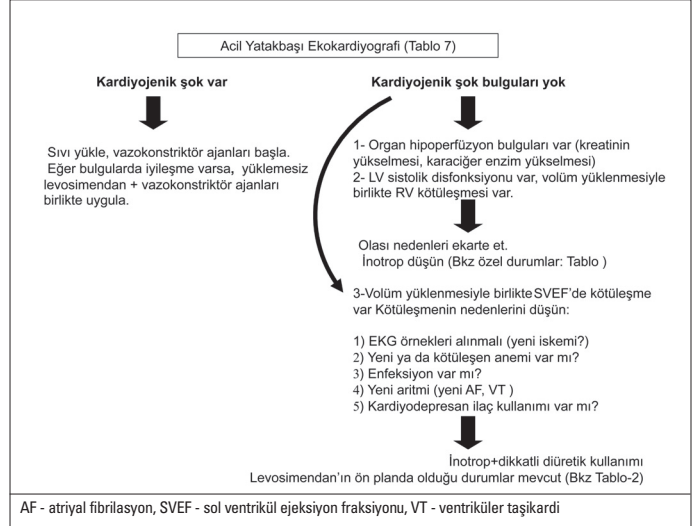
KS 3 tedavi hedefleri iki şekilde değerlendirilebilir (Tablo 8). Hemodinami açısından bakıldığında; SKB'nin >100 mmHg olması, PCWP'nin <15 mmHg olması, sağ atriyum basıncının <8 mmHg olması ve sistemik vasküler direnç indeksinin <1200 dyne-sn-5 olması birincil hedefleri oluşturur. Özellikle hassas hemodinamik ölçüm yapılamayan durumlarda, yeterli sistolik kan basıncının varlığı (>100 mmHg), ortopne ve periferik ödemin olmaması, hepatomegali ve asit yokluğu, boyunda venöz basıncın <8 cm ve ekstremitelerin sıcak olması durumunda klinik açıdan tedavi hedefleri gerçekleştirilmiş sayılabilir.

KS 3 hastalarının olanaklar dahilinde hemodinamik monitörizasyonu sağlanmalı, uzun süreli ve aşırı hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Çoğu son dönem KY tablosunda olan hastaların tedavisinde inotrop ajanlar sıkça uygulanmaktadır. Ancak bu hastalarda levosimendan uygulaması esnasında, özellikle hipovolemi de varsa, hayatı tehdit eden hipotansiyon gözlenebilir. Yükleme dozu uygulaması hipotansiyon ve ciddi taşiaritmilere yol açabilir. Ciddi KAH bulunan sistolik KY'li hastalar kan basıncı düşüşüne çok hassastırlar ve perfüzyon basıncının azalması hayati tehlike oluşturabilir. Ancak iskemik kökenli KS 3 hastalarında semptomimetik ajanların kullanımı tabloyu daha da kötüleştirir. Levosimendan, dobutaminin aksine bu hastalarda sık gözlenen mekanik alternans (pulsus alternans) düzeltilir (18). Bu etkinin ventrikülo-arteriyel eşleşmenin iyileşmesi sayesinde gerçekleştiği düşünülmektedir (19).

Klinik Senaryo 4 (KS 4): Akut koroner sendroma bağlı olarak gelişen nefes darlığı ve/veya konjesyonla seyreden akut kalp yetersizliği

AKY sendromu ile başvuran hastaların büyük bir çoğunluğunda koroner arter hastalığı vardır. Akut koroner sendroma (AKS) bağlı olarak gelişen AKY sendromu; AKS ile başlayan ve hastalığın seyri esnasında

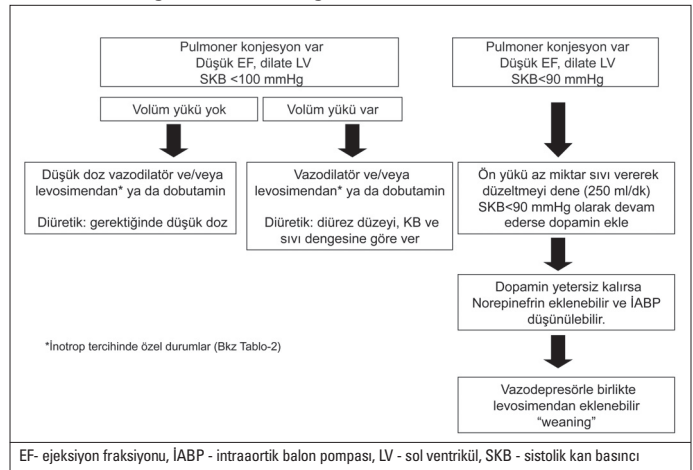
Tablo 6. KS3: Dispne ve/veya diğer konjesyon bulguları + düşük SKB (<100 mmHg)



Tablo 7. Acil yatak başı ekokardiyografide değerlendirilmesi (KS3 Tablosundaki tüm hastalara, en kısa sürede)

1. Tamponadı ekarte et.
 2. Sol ventrikül sistolik fonksiyonda kötüleşme belirtilerini araştır.
 3. Sıvı yüklenmesi belirtilerini araştır (sol ventrikül dilatasyonu, MY-TY'nin ciddiyetinin artması, yükselmiş sistolik pulmoner arter basıncı).
 4. Hipovolemiyi dışla (boş ventrikül ve atriyumlar, kollabe inferior vena kava).
 5. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliğini dışla.
 6. Sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendir (TAPSE).
 7. Ciddi pulmoner emboliyi dışla (diğer tanı araçlarından da yardım al).
 8. Organ hipoperfüzyon bulgularını değerlendir.
- MY - mitral yetersizliği, TY - triküspid yetersizliği

Tablo 8. KS3 olguların tedavi algoritması



aniden yeni gelişen veya daha önce var olan KY'nin ağırlaştığı hastaları içermektedir. Akut koroner sendrom hastalarının yaklaşık %25'inde KY semptom ve bulguları gelişmektedir (12-15). Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda daha önceden KY öyküsü yoktur (3).

Kalp yetersizliği hastalarının üçte ikisinde hastaneye başvurduğu anda, geri kalanı ise daha sonra, hastane içinde, ortaya çıkmaktadır. ST segment yükselmeli ve yükselmez miyokard infarktüsünde benzer oranda KY görülürken, kararsız anjinal hastalarda daha az oranda gözlenir. Hastaların yaklaşık yarısında SVEF korunmuştur. Akut koroner sendromu hastalarından daha önce sol ventrikül disfonksiyonu veya yetersizliği olan, ileri yaştaki, anterior bölgede, transmural miyokard infarktüsü, kanda aşırı yüksek kardiyak hasar göstergeleri ve reperfüzyon tedavisi uygulanmamış hastalarda AKY gelişme riski yüksektir (64).

Kalp yetersizliği gelişen AKS hastalarında kısa ve uzun dönem prognoz, KY gelişmeyenlere göre daha kötüdür. Hastane içinde KY gelişenlerde ve kalp yetersizliği derecesi şiddetli olanlarda prognoz daha da kötüdür. İyileşen hastalarda KY'nin tekrarlama oranı da yüksektir (65).

Akut kalp yetersizliği esnasında meydana gelen kardiyak hasardan dolayı AKS olmasa bile kardiyak troponinler yükselebilmektedir (66). Bu yüzden AKY varlığında AKS tanısı için kardiyak troponinleri kullanamayız. Böylece AKS zemininde AKY gelişen hastaların tanısı; AKY semptom ve bulgularının yanı sıra AKS varlığını destekleyen koroner risk faktörlerinin, tipik angina ve elektrokardiyografik değişikliklerin varlığı ile konulur.

Akut koroner sendromuna bağlı AKY gelişen vakalar en kısa zamanda koroner yoğun bakım ünitesine alınmalıdır. Bu hastaların tedavisinde ilk olarak revaskülarizasyona yönelik girişimler (trombolitik, perkütan koroner girişim veya koroner baypas ameliyatı) yapılmalıdır. Hemen revaskülarizasyon yapılmıyorsa veya yapılan revaskülarizasyon yeterli değilse, uygulanacak tedaviler koroner perfüzyonu bozmamalı (hipotansiyondan kaçınılmalı ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı optimal düzeyde tutulmalı) ve miyokardın oksijen ihtiyacı artırmamalıdır (kalp hızı ve kontraktilite artırılmamalı). Tablo 9'da AKS'ye bağlı gelişen AKY hastalarının tedavisini yönlendirmede bir algoritma önermekteyiz. Algoritmanın basamakları sırasıyla aşağıdaki gibidir:

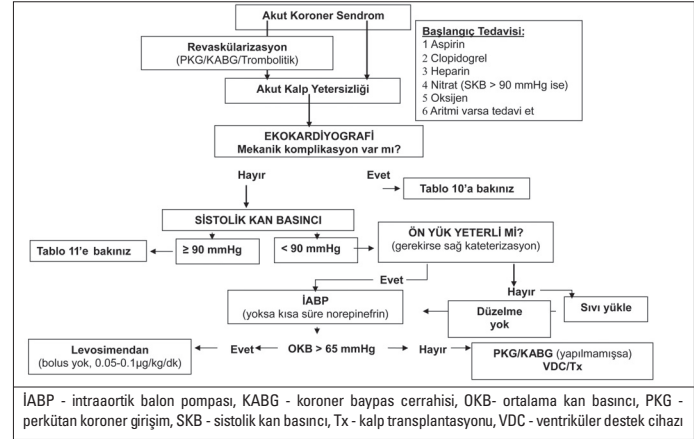
1. Başlangıç tedavisi: AKS'ye bağlı AKY tanısı konar konmaz hasta-ya ilk uygulanacak tedavi aspirin, klopidogrel, heparin, nitrat (sistolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde ise) ve nazal oksijen olmalıdır. Nitrate rağmen anginası devam eden veya tekrarlayan hastalarda i.v. morfin verilebilir. Ancak kararsız angina veya ST yükselmez miyokard infarktüsü hasta verilerinin elde edildiği CRUSADE çalışmasında morfinin mortaliteyi artırdığının görülmesi üzerine bu hastalarda zorunlu kalınmadıkça kullanılmamalıdır (67). Erken dönemde KY'ni tetikleyen durumlar (özellikle aritmiler) tedavi edilmelidir.

2. Koroner perfüzyonun yeniden sağlanması: Bu hastalarda koroner anjiyografi endikasyonu vardır. Miyokard infarktüsü hastalarda, reperfüzyonun sağlanması hem AKY gelişimini ve hem de varsa AKY'nin düzelmesini sağlar (68). Acil perkütan koroner girişim veya bazen de koroner baypas ameliyatı erken dönemde perfüzyonun sağlanması için uygulanmalıdır. Bu tedavi yöntemleri mevcut değil veya uygulanması uzun bir zaman alacaksa, hastalara erken fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır.

3. Mekanik komplikasyonların tedavisi: Reperfüzyon tedavisi uygulanmış olsun veya olmasın AKS'li hastalarda KY semptom ve bulguları varsa acil olarak ekokardiyografi uygulanmalıdır. Ekokardiyografik muayene sol ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi verdiği gibi mekanik komplikasyonların (serbest duvar rüptürü, ventriküler septal defekt, mitral yetersizliği ve dinamik sol ventrikül çıkış yolu darlığı) tanınmasını da sağlar. Ayrıca klinik ve elektrokardiyografik olarak düşünülen sağ ventrikül miyokard infarktüsünün varlığını da netleştirir. Tanısı konan mekanik komplikasyonların kendilerine özgü tedavileri gerçekleştirilir (Tablo 10).

4. Sistolik kan basıncına göre tedavi: Hastaneye yatıştaki sistolik kan basıncı hastane içi ve çıktıktan sonraki döneme ait mortalitenin en önemli belirleyicisidir (69). Bu nedenle önerdiğimiz algoritmada, meka-

Tablo 9. Akut koroner sendroma bağlı olarak gelişen akut kalp yetersizliğine tanı ve tedavisel yaklaşım için önerilen algoritma



nik komplikasyonların dışlandığı hastaların tedavisini yönlendirmede sistolik kan basıncı ele alındı. Sistolik kan basıncının yüksek olduğu hastalarda mortalite daha düşük olarak gözlenmektedir (15). Kan basıncının yüksek veya normal olduğu hastalarda hipoperfüzyon, sistemik ve pulmoner konjesiyonun varlığına göre tedavi önerilmektedir (Tablo 11). Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olduğu vakalarda ise, ciddi hipotansiyondan hipovolemi, aritmiler, sağ ve sol ventrikül yetersizliği, miyokard infarktüsüne bağlı mekanik komplikasyonlar, vazodilatör ilaç kullanımı, fibrinolitik kullanımı veya eşlik eden sepsis veya pulmoner emboli sorumlu olabilir. Algoritmanın bu aşamasına kadar aritmiler, sağ ventrikül yetersizliği, mekanik komplikasyonlar ve ilaçlar dışlandığı için geriye hipotansiyondan sorumlu olarak sıklıkla hipovolemi ve ciddi sol ventrikül miyokard hasarına bağlı yetersizlik kalır. Bu hastalarda, SVEF \geq %35 ise genellikle hipovolemi söz konusudur. Şayet SVEF $<$ %35 ise ciddi miyokard hasarına bağlı pompa yetersizliği vardır. Ancak hipovolemi de eşlik edebilir. Hipovoleminin varlığı klinik bulgularla veya şüpheli durumlarda sağ kalp kateterizasyonu ile tanınabilir. Ya da bariz pulmoner konjesiyon yokluğunda, dikkatli sıvı yüklemesi ile düzelmeye bakılır. Sıvı yüklemesi ile elde edilecek optimal ön yükün göstergesi PCWP olup yaklaşık 18 (15-20) mmHg olmalıdır. Düzellemezse, İABP veya kısa süreli vazokonstriktör ajanlar kullanılabilir. Bu esnada eşlik eden sepsis veya pulmoner emboli varlığı da araştırılır. Gerek İABP ve gerekse vazokonstriktör ajanları uzun süre kullanmak bazı riskler doğuracağından, 65 mmHg üzerinde ortalama arteriyel basınç elde edilmez inotropik ajan olarak levosimendan başlanmalı ve İABP veya vazokonstriktör ajan zamanla kesilmelidir (70, 71). Levosimendanın yol açabileceği hipotansiyondan kaçınmak için; ön yükün optimize edilmesi ve ilacın yükleme dozu verilmeyip düşük dozda infüzyonla başlanması önerilir. Şayet ortalama arteriyel basınç 65 mmHg üzerine çıkartılamazsa, hastanın uygunluğuna göre kardiyak transplantasyon veya transplantasyona köprü olarak uzun süreli yardımcı cihaz yerleştirilmesi planlanmalıdır.

5. Bu hastalarda kullanılacak ilaç, cihaz ve ameliyatlara ilgili tavsiyeler:

a. Diüretik: Pulmoner veya periferik konjesiyonlu hastalarda kullanılır. AKS'ye bağlı AKY' de daha önceden KY yoksa tabloya konjesiyondan ziyade bozulmuş sol ventrikül diyastolik doluşu hakimdir. Bu hastalarda kalp debisi sol ventrikül ön yüküne bağımlı olduğu için diüretik tedavi düşük dozda verilmelidir. Aksi durumda ön yük aşırı azalır, kalp debisi düşer ve ciddi hipotansiyon gelişebilir.

b. Vazodilatör: Nitroprussid koroner akımı normal damarlara kaydırarak daralmış koronerlerin kan akımını daha da azaltabilir. Miyokard infarktüsünde ağrının ilk 9 saati içinde nitroprussid verildiğinde mortalitede artış gözlenmiştir (72). Bu yüzden bu hastalarda vazodilatör olarak nitratlar tercih edilmelidir.

Tablo 10. Akut koroner sendromlu hastalarda gelişebilecek mekanik komplikasyonların ekokardiyografi bulguları ve tedavileri

Tanı	Ekokardiyografi bulguları	Başlangıç Tedavi	İleri Tedavi
Sağ vent. Mİ	EKG ve klinik bulgularını destekler Sağ ventrikül dilatasyonu Sağ ventrikül serbest duvarında hareket bozukluğu	Nitratı kes Diüretik verme Sıvı yükle Bradikardiyi düzelt	PKG/Trombolitik İABP İnotropik tedavi (levosimendan)
Serbest duvar rüptürü	Perikardiyal effüzyon (< 10 mm) Tamponad Efüzyon içinde ekojen partiküller	Perikardiyosentez Sıvı yükle İABP	Çok acil cerrahi
VSR	Yeri, büyüklüğü, Qp/Qs Şüpheli: Sağ kateterizasyon (oksimetri)	Medikal tedavi ile stabil Stabil değil: İABP Entübasyon Sağ kateterizasyon	Koroner anjiyografi Acil cerrahi Koroner anjiyografi Çok acil cerrahi
Akut mitral yetersizliği	Akut mitral yetersizliği Papiller kas rüptürü Şüpheli: TÖE TÖE yetersiz: Sağ kateterizasyon (VSR'yi dışlamak için)	Medikal tedavi ile stabil Stabil değil: İABP Entübasyon Sağ kateterizasyon	Koroner anjiyografi Acil cerrahi Koroner anjiyografi Çok acil cerrahi
Dinamik LVOT darlığı	Akinetik apeks Hiperdinamik bazal İVS SAM	Kesilecek İnotroplar Nitratlar İABP	Verilecek Beta bloker

EKG - elektrokardiyogram, İABP - intra-aortik balon pompası, İVS - interventriküler septum, LVOT - sol ventrikül çıkış yolu, Mİ - miyokard infarktüsü, PKG - perkütan koroner girişim, SAM - mitral ön lifletin sistolde öne hareketi, TÖE - transözofageyal ekokardiyografi, VSR - ventriküler septal rüptür

Tablo 11. Akut koroner sendroma bağlı akut kalp yetersizliği gelişen hastalarda sistolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde ise uygulanacak tedaviler

Klinik tablo	Başlangıç tedavisi	İleri tedavi
Pulmoner konjestiyonu	Nitrat + (düşük doz diüretik)	Levosimendan ekle*
Pulmoner konjestiyonu Sıvı yükü var	Nitrat + Diüretik	Levosimendan ekle*
Pulmoner konjestiyonu Sıvı yükü var Hipoperfüzyon Düşük SVEF (<%35)	Nitrat + Diüretik + Levosimendan*	İABP PKG/Koroner by-pass cerrahisi yapılmamışsa) VDC/Tx

*Levosimendan dozu 12 µg/kg İV bolus ve 0.1-0.2µg/kg/dk İV perfüzyon
İABP - intra-aortik balon pompası, PKG - perkütan koroner girişim, SVEF - sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Tx - kalp transplantasyonu, VDC - ventriküler destek cihazı

c. İnotropik ajan: AKS'li hastalarda inotropik ajan gerektiğinde tercih levosimendan olmalıdır. Levosimendan gerek perkütan koroner girişim sonrası "stunning"e (58) ve gerekse akut miyokard infarktüsüne (72) bağlı KY'nde güvenle kullanılabilir. Ayrıca kardiyojenik şoklu hastalarda İABP veya katekolaminlerle ortalama kan basıncı artırıldıktan sonra kombine olarak kullanılabilirliği de gösterilmiştir (70, 71).

d. Vazopresör: Bu ajanlar sıvı yükleme ve inotropik ajan verilmesi sonucu kalp debisinin düzelmesine rağmen, doku perfüzyonunun sağlanamadığı kardiyojenik şok hastalarında kullanılır. Vazopresör olarak norepinefrin başta olmak üzere dopamin tercih edilir. Epinefrin ise, bu amaçtan ziyade kardiyak arrestte kurtarıcı tedavi olarak kullanılmalıdır.

e. İABP: Bu hastalarda İABP ardyükü azaltarak, kalp debisini ve koroner kan akımını artırarak etkili olur. Kardiyojenik şok veya ciddi akut KY olan hastalarda şu durumlarda İABP kullanılmalıdır: 1) Sıvı yükleme ve inotropik desteğe rağmen hızlıca düzelmeyen hastalarda, 2) Miyokard infarktüsünün mekanik komplikasyonlarından mitral yetersizliği ve vent-

riküler septal rüptürde düzeltici ameliyata alınmaya kadar hemodinamik dengesi sağlanmada, 3) Dirençli angina veya büyük bir miyokard kitlesinin risk altında olduğu vakalarda koroner anjiyografi ve revaskülarizasyona hazırlık için, 4) Tekrarlayan dirençli ventriküler aritmilerin varlığında. Revaskülarizasyona uygun olmayan veya miyokardiyal "stunning"e bağlı olmayan durumlarda İABP kullanmanın bir mantığı yoktur. Ayrıca aort diseksiyonu veya ciddi aort yetersizliğinde İABP kontrendikedir.

f. Ventrikül destek cihazları: Zamanla veya bir girişimle iyileşme potansiyeli olan ya da kalp transplantasyonu düşünülen hastalarda İABP ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen düzelmeye sağlanamazsa, ventriküllere destek sağlayacak mekanik pompalara ihtiyaç vardır.

g. Kalp transplantasyonu: Ventriküler mekanik desteğe bağımlı olan, revaskülarizasyona uygun olmayan veya revaskülarizasyon yapılmasına rağmen çok geniş nekrotik alana sahip hastalarda klasik transplantasyona uygunluk kriterlerinin varlığında kalp transplantasyonu düşünülmelidir. Transplantasyon öncesi hastaların destek cihazları ile stabilize edilmesi şarttır.

Klinik Senaryo 5 (KS 5): İzole sağ ventrikül yetersizliği ile seyreden akut kalp yetersizliği

Sağ ventrikül yetersizliğinin tedavisinde hedef altta yatan nedenin ortaya konması ve tedavisidir. Tedavi volüm yükünün giderilmesi, sağ ventrikül kontraktilitesinin artırılması ve sağ ventrikül ardyükünün azaltılmasını amaçlar. Sağ ventrikül yetersizliğinin en sık rastlanan nedeni sol kalp hastalıklarıdır (Tablo 12). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu mevcutsa sol ventrikül kontraktilitesinin artırılması, pulmoner venöz basıncın düşürülmesi sağ ventrikülü olumlu yönde etkileyecektir. Dekompense yetersizliği olanlarda diüretik, vazodilatör ve sistolik kan basıncı < 90 mmHg olan olgularda inotropik tedavi sağ ventrikül fonksiyonlarını düzeltecektir. Mitral kapak hastalığında cerrahi tedavi sonrası gelişmiş olan sağ ventrikül yetersizliği gerileyecektir. Sağ kalp yetersizliğine neden olan diğer bir durum yüksek pulmoner arter basıncıdır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon mevcutsa tedavi basıncı düşüren diğer ilaçlara yönelik olmalıdır. Endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz inhibitörleri (Sildenafilfil), prostaglandin analogları sağ ventrikülün ardyüğü fonksiyonlarını olumlu etkilemektedir (73).

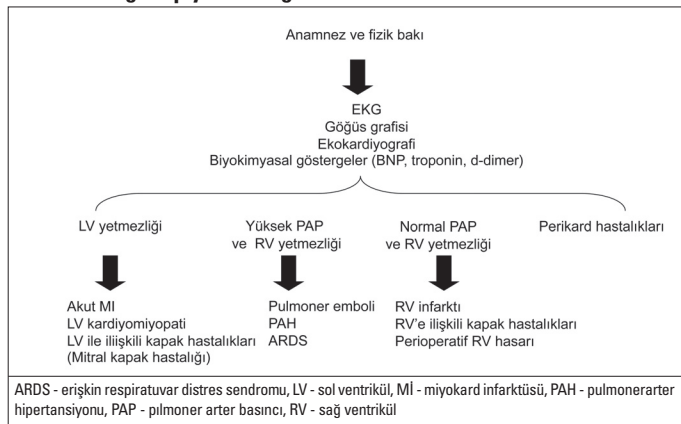
Volüm tedavisi sağ kalp yetersizliğinde dikkatle değerlendirilmelidir. Pulmoner vasküler direncin normal olduğu ve konjesyonun olmadığı olgularda volüm yüklenmesi sağ ventrikül ön yükünü artırarak debiyi artırabilir (14, 74). Konjesyonun varlığında ise diüretik tedavi planlanmalıdır.

Sağ kalp yetersizliğinin tedavisinde genellikle inotrop ve vazopresör ilaçlara gerek duyulur. İdeal ilaç sağ ventrikül kontraktilitesini artırmalı, pulmoner vasküler rezistansı düşürmeli ve periferik perfüzyonu artırmalıdır. İnotrop (dobutamin ve fosfodiesteraz inhibitörleri) her iki ventrikülün kontraktilitesini ve kardiyak debiyi artırır. Ancak vazodilatör etkileri nedeni ile sistemik hipotansiyona neden olabilirler. Bu durumda tedaviye vazopresör ilaçlar (norepinefrin, dopamin) tedaviye eklenebilir. İnotrop ilaçlar içinde yeni bir sınıf olan levosimendanın sağ ventrikül yetersizliği olan olgularda olumlu etkileri gösterilmiştir. Levosimendan miyokardiyal oksijen tüketimine ve diastolik fonksiyona olumsuz etkileri olmaksızın miyokardiyal kontraktiliteyi artırmaktadır. Sol kalp yetersizliği ile beraber olan sağ ventrikül yetersizliğinde levosimendan pulmoner vasküler rezistansı düşürmesinin yanı sıra sağ ventrikül kontraktilitesini de artırır (17, 18, 75). Nadir olarak izlenen izole sağ ventrikül yetersizliğinde olan etkilerini ortaya koyan veri ise yoktur. Erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve septik olgularda da ilacın sağ ventrikül performansı üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (Tablo 13) (76, 77).

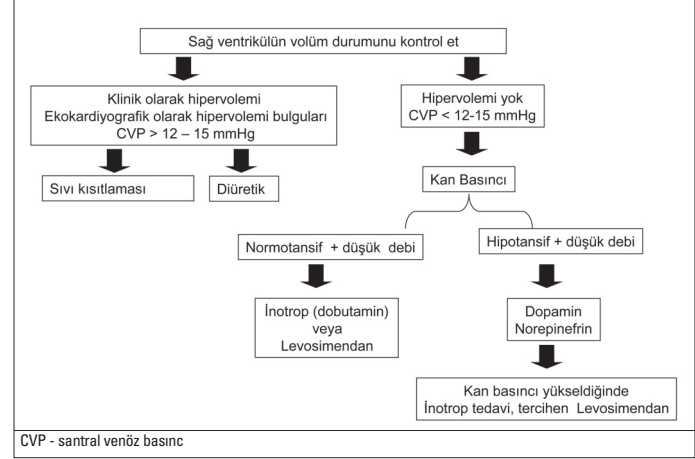
Akut kalp yetersizliğinde erken tedavinin önemi ve hastaneye yatış endikasyonları

Akut kalp yetersizliğinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörlerin doğru ve erken tanısı tedavinin erken başlanmasını sağlar (4, 8, 9).

Tablo 12. Sağ kalp yetersizliği nedenleri



Tablo 13. Sağ ventrikül yetersizliğinin tedavisi



Tablo 14. AKY'de hastaneye yatış endikasyonları

1. Sistolik kan basıncı < 100 mmHg
2. Akut koroner sendrom
3. Dispnenin devam etmesi
4. Klinik durumda iyileşme sağlanamaması
5. Organ hipoperfüzyonu, böbrek fonksiyonlarının bozulması
6. Sağ ventrikül yetersizliği
7. Oksijen tedavisine rağmen SaO₂ < %90
8. Ekokardiyografi gereksinimi
9. Hemodinamik monitorizasyon gereksinimi

Hastanın ilk başvurusundan intravenöz tedaviye başlayana kadarki süre 2 saati geçmemelidir. İlk 2 saatte başlayan tedaviyle hastanede yatış süresi ve hastane içi mortalite belirgin olarak azalmaktadır (4, 14, 29). Dolayısıyla tüm hekimlerin kolayca izleyebileceği algoritmalar bu yönden de önem taşımaktadır (14). Akut kalp yetersizliği sendromunun farklı klinik tablolarıyla acil servise başvuran hastaların tümünün hospitalizasyonu gerekmektedir (Tablo 14). Biz ayrıca acil servisten taburcu edilen hastaların da ilk 1 hafta içerisinde kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmesini öneriyoruz.

Kaynaklar

1. Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. Am Heart J 2008; 155: 200-7.
2. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003; 24: 442-63.
3. Collins SP, Storrow AB. Acute heart failure risk stratification: can we define low risk? Heart Fail Clin. 2009; 5: 75-83, vii.
4. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005; 149: 209-16.
5. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 384-416.
6. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart

- failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Arch Intern Med* 2007;167: 1493-502.
7. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12: e1-2.
 8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
 9. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009 14; 119: e391-479.
 10. Gheorghiane M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*. 2006; 296: 2217-26.
 11. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 697-705.
 12. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen Solal A, Keleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91.
 13. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008; 25: 205-9.
 14. Mebazaa A, Gheorghiane M, Piña IL, Harjola VP, Hollenberg SM, Follath F, et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med*. 2008; 36(1 Suppl): S129-39.
 15. Gheorghiane M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 557-73.
 16. Aras D, Topaloğlu S, Korkmaz Ş. Dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir inotropik ajan: Levosimendan. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007;35:48-56.
 17. Duygu H, Özerkan F, Zoghi M, Nalbantgil S, Yıldız A, Akılı A, et al. Effect of levosimendan on right ventricular systolic and diastolic functions in patients with ischaemic heart failure. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 228-33.
 18. Yılmaz MB, Yontar C, Erdem A, Karadaş F, Yalta K, Turgut OO, et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels* 2009; 24: 16-21.
 19. Yılmaz MB. Levosimendan and ventriculo-arterial coupling. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 449.
 20. Çavuşoğlu Y, Tek M, Birdane A, Ata N, Demirüstü C, Görenek B, et al. Both levosimendan and dobutamine treatments result in significant reduction of NT-proBNP levels, but levosimendan has better and prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *Int J Cardiol* 2008; 127: e188-91.
 21. Çavuşoğlu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 665-77.
 22. Kaşıkçıoğlu HA, Uyarel H, Tartan Z, Kaşıkçıoğlu E, Öztürk R, Cam N, et al. Do calcium sensitizers affect right ventricular functions in patients with chronic heart failure? *Int J Cardiol* 2007; 118: 246-8.
 23. Tatlıcioğlu T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve geleceği. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 303-18.
 24. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008; 25: 205-9.
 25. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
 26. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1759-64.
 27. Chatti R, Fradj NB, Trabelsi W, Kechiche H, Tavares M, Mebazaa A. Algorithm for the therapeutic management of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev*. 2007; 12: 113-7.
 28. De Luca L, Fonarow GC, Adams KF Jr, Mebazaa A, Tavazzi L, Swedberg K, et al. Acute heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy. *Heart Fail Rev* 2007;12: 97-104.
 29. Shin DD, Brandimarte F, De Luca L, Sabbah HN, Fonarow GC, Filippatos G, et al. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99 (2A Suppl): 4A-23A.
 30. Emerman CL. Treatment of the acute decompensation of heart failure: efficacy and pharmacoeconomics of early initiation of therapy in the emergency department. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 7: S13-20.
 31. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation* 2009; 119:1977-2006.
 32. Hastillo A, Taylor DO, Hess ML. Specific positive inotropic agents. In: Messerli FH, editor. *Cardiovascular Drug Therapy*, 2nd ed.. Philadelphia; W.B. Saunders Company; 1996. p. 1151-61.
 33. Murphy MB, Vaughan CJ. Dopamine. In: Messerli FH, editor. *Cardiovascular Drug Therapy*, 2nd ed.. Philadelphia; W.B. Saunders Company; 1996. p. 1161-6.
 34. Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978; 58: 466-75.
 35. Robie NW, Goldberg LI. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. *Am Heart J* 1975; 90: 340-5.
 36. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Progr Cardiovasc Dis* 1998; 41: 207-24.
 37. Unverferth DV, Blanford M, Kates RE, Lier CV. Tolerance to dobutamine after a 72-hour continuous infusion. *Am J Med* 1980; 69: 262-6.
 38. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, et al. 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: 1248-58.
 39. Pacold I, Kleinman B, Gunnar R, Loeb HS. Effects of low-dose dobutamine on coronary hemodynamics, myocardial metabolism and anginal threshold in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1983; 68: 1044-50.
 40. 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 death in patients with advanced heart failure: insight from the Fiolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86.
 41. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medication: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64.
 42. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Hausslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222-7.
 43. 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.
 44. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J, et al. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 741-9.
 45. Pagel PS, Hettrick DA, Wartier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 609-15.
 46. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 522-31.

47. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005, Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II. *Circulation* 2005; 112: 3363.
48. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
49. Mclean AS, Huang SJ, Nalos M, Ting I. Duration of the beneficial effects of levosimendan in decompensated heart failure as measured by echocardiographic indices and B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 830-5.
50. Cavusoglu Y, Tek M, Demirustu C. Levosimendan may provide a better neurohormonal response in heart failure patients receiving beta blocker therapy- reply. *Int J Cardiol* 2008; 128: 94-96.
51. 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: 449-52.
52. Janssen PM, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000; 404: 191-9.
53. Parissis J, Panou F, Farmakis D, Adamopoulos S, Filippatos G, Paraskevaidis I, et al. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 423-6.
54. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5-11.
55. 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.
56. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2008; Sep 23 (Epub ahead of print)
57. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1489-92.
58. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, 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: 2177-82.
59. De Luca L, Proietti P, Celotto A, Bucciarelli-Ducci C, Benedetti G, Di Roma A, et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2005; 150: 563-8.
60. 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: 723-8.
61. Çavuşoğlu Y, Beyaztaş A, Entok E, Birdane A, Ata N, Ünalır A, et al. Additive improvement of systolic and diastolic functions by the concomitant administration of levosimendan and dobutamine in left ventricular dysfunction: A radionuclide ventriculographic study. American Heart Association Scientific Sessions 2006; November 12-15, 2006, Chicago, Illinois. *Circulation* 2006; 114 (Suppl.): 2946.
62. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, Kanakakis J, Dalianis A, Tsolakis E, et al. Haemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1329-32.
63. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, Neunteufl T, Huelsmann M, Kopp C, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1251-6.
64. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; 109: 494-9.
65. Torabi A, Cleland JGF, Khan NK, Loh PH, Clark AL, Alamgir F, et al. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 859-70.
66. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2117-26.
67. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2005; 149: 1043-9.
68. Rott D, Behar S, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L, et al. Effect on survival of acute myocardial infarction in Killip classes II or III patients undergoing invasive coronary procedures. *Am J Cardiol* 2001; 88: 618-23.
69. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-26.
70. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, Neunteufl T, Huelsmann M, Kopp C, et al. Haemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1251-6.
71. Lehmann A, Lang J, Boldt J, Isgro F, Kiessling AH. Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization: a case series. *Med Sci Monit* 2004; 10: 89-93.
72. Cohn JN, Francis JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R, et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1129-35.
73. Woods J, Monteiro P, Rhodes A. Right ventricular dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 532-40.
74. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle. *Chest* 2005; 128: 1836-52.
75. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1489-92.
76. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2287-93.
77. Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C, Westphal M. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anesthesiol* 2008; 21: 168-77.