



İleri kalp yetmezliği olan hastalarda levosimendanın miyokart performansı ve aritmi üzerindeki etkisi

Havva Sezer¹, Güzin Zeren Öztürk², Mehmet Hürşitoğlu³, Osman Kara⁴, İlker Jordan⁴, Tufan Tükek⁴

ÖZET:

İleri kalp yetmezliği olan hastalarda levosimendanın miyokart performansı ve aritmi üzerindeki etkisi

Amaç: Kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlardan olan levosimendan ileri kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlardan biridir. Kardiyak performansı arttırdığı bilinmekte ancak aritmi gelişimi üzerine etkisi iyi bilinmemektedir. Bizim çalışmamızın amacı levosimendanın inotropik etkisi ve süresini saptamak ve aritmiye neden olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Evre III-IV kalp yetmezliği olan sinüs ritimindeki 24 hasta çalışmaya alındı. Beyin natriüretik peptid (BNP), ekokardiyografi (EKO), 24 saatlik ritim Holter, kalp hızı değişkenliğinin (KHD) analizi, sinyal ortalamalı EKG yapıldı. Levosimendan infüzyonu öncesi ve sonrası [1, 15 (BNP ve EKO sadece), 28'inci günlerinde] bu testler tekrarlandı.

Bulgular: BNP düzeyleri başlangıca göre 1. günde azaldı; 15 ve 28. günlerde arttı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon'u ilk gününde önemli ölçüde arttı; 15 ve 28. günlerde azaldı ve bu değişim istatistiki olarak anlamlı bulundu. Miyokardiyal performans indeksinin (Tei indeksi) değeri anlamlı olarak ilk günde azaldı. Geç potansiyel pozitifliği başlangıçta 7 hastada tespit edildi. Tedavi sonrasındaki 1. günde 5 ve 28. günde 8 hastada tespit edildi. Atriyal fibrilasyon ile ilgili olarak, başlangıca göre tedavi sonrası anlamlı artış tespit edilmedi. 28 gün de RR sürelerinin standart sapması (SDNN) ve ortalama RR sürelerinin standart sapması (SDANN) değerlerinde anlamlı ölçüde artış saptandı.

Sonuç: Levosimendanın sol ventrikül performansını arttıran ve KHD analizlerinde kısmi düzelmeye sağlayan etkisi vardır aritmi gelişimini arttırıcı etkisi yoktur.

Anahtar kelimeler: Levosimendan, ileri kalp yetmezliği

ABSTRACT:

Effect of levosimendan on myocardial performance and arrhythmia in patients with advanced heart failure

Objective: The calcium sensitizer levosimendan is one of the best documented pharmacological agents used in the management of advanced heart failure syndromes. It improves cardiac performance, but its effect on arrhythmia development is not investigated well. The aim of this study was to determine the inotropic effect of levosimendan and its duration and to investigate whether it caused arrhythmia.

Methods: Twenty-four patients (in sinus rhythm) with stage III-IV heart failure were enrolled in the study. Brain natriuretic peptide (BNP), echocardiography, 24-hour rhythm Holter, heart rate variability analysis (HRV), signal-averaged ECG were performed. These tests were repeated on days 1, 15 (BNP and echocardiography only), and 28 following levosimendan infusion therapy.

Results: Brain natriuretic peptide level was reduced on day 1. and increased on days 15. and 28. left ventricular ejection fraction was increased significantly on the first day and reduced on days 15 and 28, however the difference remained significant. Reduction of myocardial performance index (Tei Index) was significantly on the first day. Late potential positivity was found in 7 patients at the baseline. After treatment it was found in 5 patients on Day 1 and in 8 patients on day 28. Regarding atrial fibrillation, no difference was found compared to the baseline. Standard deviation of all normal RR intervals (SDNN) and Standard deviation of average NN (RR) intervals (SDANN) increased significantly on day 28.

Conclusion: Levosimendan increases left ventricular performance and does not have an effect on arrhythmia development and provides partial improvement in HRV analysis.

Key words: Levosimendan, advanced heart failure

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2012;46(3):108-114

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Endokrinoloji Ana Bilim Dalı, İzmit-Türkiye

²Sultangazi 9 Nolu Aile Sağlığımerkezi, Aile

Hekimliği, İstanbul-Türkiye

³Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Dahiliye Kliniği, İstanbul-Türkiye

⁴Ökmeđanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Dahiliye Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:

Güzin Zeren Öztürk, Sultangazi 9 Nolu Aile Sağlığımerkezi, Aile Hekimliği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-532-293-0395

E-posta / E-mail: guzin_zeren@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:

24 Mayıs 2012 / May 24, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:

08 Haziran 2012 / June 08, 2012

GİRİŞ

Kalp yetmezliği, kalbin pompalama gücünün dokuların oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yetmeyecek hale geldiği bir hastalıktır. Tedavisindeki gelişmelere rağmen kalp yetmezliği; yüksek mortalite, iş kaybı ve tekrarlayan hastaneye yatışa neden olur. Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde nitratlar, intravenöz diüretikler ve pozitif inotropik ajanlar önemli rol oynamaktadır. Ancak hem etkili hem de düşük yan etki profiline sahip ideal bir inotropik ajan yoktur. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılan fosfodiesteraz III inhibitörleri ve adrenerjik agonistleri gibi geleneksel pozitif inotropik ajanlar kısa vadede hemodinamiye yararlı olsalar da uzun vadede mortalite artışına neden olmaktadır (1,2).

Levosimendan kalsiyuma miyokart kasının hassasiyetini artırarak çalışan, yeni, farklı ve güçlü bir inotropik ajandır. Konvansiyonel inotropikler (fosfodiesteraz III inhibitörleri ve beta agonistleri) hücre içi kalsiyum arttırarak daha fazla enerji ihtiyacı duymaya ve oksijen tüketiminde artışa neden olabilirler (3,4). Ayrıca miyokart iskemisi ve malign aritmilere zemin hazırlayabilirler (5). Bu nedenle, ileri kalp yetmezliği tedavisinde inotropik ajanların kullanımı bazı sakıncalar taşır. Ancak, levosimendan cAMP ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırmadan kalsiyuma kalp kasını duyarlı hale getirir. Kardiyak kasılmayı arttırır, ani ölüm oluşturma etkisi ise azdır. Çalışmalar, levosimendanin semptomları iyileştirdiğini, mortaliteyi azalttığını ve akut miyokart enfarktüsü sonrası gelişen akut kalp yetmezliği ve akut dekompanse olmuş kronik kalp yetmezliğinde iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu çalışmaların bazıları levosimendan nedeniyle aritmi insidansı artış bildirdirmiştir.

Bizim çalışmamızın amacı, Newyork Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflamasına (NKC) göre evre IV kalp yetmezliği olan levosimendan kullanan hastalarda ilaç etkinliğini, ortalama sinyal EKG ve kalp hızı değişkenliği analizini kullanarak artmış aritmi gelişimi ve ani ölüm riskini değerlendirmektir.

YÖNTEM

NKC 'ye göre evre IV kalp yetmezliği (iskemik veya non iskemik) olan sinüs ritmine sahip, istirahat

kan basıncı >100 mmHg, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35 ve konvasiyonel tedaviye rağmen klinik olarak stabil olmayan 24 hasta (K/E:8/16; yaş ortalaması 59±11,7) çalışmaya alındı. İleri yaş, kontrolsüz hipertansiyon, akut koroner sendrom, şiddetli hipotansiyon, aort darlığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kronik atriyal fibrilasyon, kontrolsüz diyabet, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Acil servise dekompanse kalp yetmezliğiyle gelen hastalara ilk basamak olarak diüretik ve nazal oksijen verildi. Hastaların hepsine konvasiyonel tedavi verildi. Her hastaya tolere edebildikleri en yüksek dozdan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE), beta blokerler (BB), diüretikler ve iv nitrat başlandı. Akut koroner sendrom tespit edilen hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümü, BNP, 12 derivasyonlu EKG, transtorasik EKO, 24 saatlik holter, kalp hızı değişkenlik analizi (KHD), ortalama sinyal EKG (OSEKG) si kayıt edildi.

Bu testler yapıldıktan sonra hastalara 12 mcg/kg/10 dk'dan yükleme dozu ve daha sonrasında 0,1 mcg/kg/min'den idame dozda levosimendan başlandı. Hipotansiyon geliştiğinde doz yarıya düşüldü. Levosimendan tedavisinden sonra tüm hastalara 12 derivasyonlu EKG, 24 saatlik holter, KHD analizi, OSEKG ile geç potansiyel analizi tedavinin 1 ve 28 gününde; BNP ve EKO ise 1,5,28. gününde tekrar yapıldı. Çalışmamız için etik kurul kararı alınmış ve her katılımcının onayı alınmıştır.

Transtorasik Ekokardiyogram (EKO)

M- mod ve 2D EKO sol yan dekubit pozisyonunda Philips Envisor ile 2,5 Mhz prob kullanılarak Amerikan Ekokardiografi Cemiyeti kriterlerine göre yapıldı. Sol atriyal diyastolik ölçüm (SADÖ), interventriküler septum diyastolik kalınlık (İVSK), arka duvar kalınlık (ADK), sol ventrikül enddiyastolik ve sistolik ölçümler yapıldı. Sol ventrikül EF ve verici akış örneği alındı. Tedavi sırasında Sol ventrikül izovolemik relaksasyon zamanını (İVRZ)ve izovolemik kasılma zamanının (İVKZ) toplamını aort atım zamanına (AAZ) bölünerek Tei indeksi hesaplandı.

Tei indeksi= İVRZ+İVKZ / AAZ

Her bir ölçüm 3 defa tekrarlanıp ortalama değerler dikkate alındı. Standardize edilmesi için bütün bu ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.

Ritim Holter Tetkiki

24 saatlik EKG Holter tetkiki Test dijital kayıt yapan Diagnostik Monitoring marka holter cihazı tarafından yapıldı. Holter tüm hastalar için başlangıç, 1. gün ve 28. günlerde yapıldı

KHD Analizi

Bütün hastalara KHD analizi yapılmış.Zaman etkili parametreler ayrılmıştır.

NN(ms): Normal-normal intervaller göz önünde bulundurularak ortalama kalp hızı ölçümü

SDNN(ms): Normal RR intervallerinin standart sapması

SDANN(ms): Ortalama RR intervallerinin standart sapması 5 dakikalık bölümlerle hesaplanması

PNN50 (%): Birbirleri arasından 50ms den fazla farklı ardışık RR yüzdesi

RMSSD(ms): Normal sinus RR intervallerinde ardışık değişikliklerin ortalama karekökü (ardışık değişikliklerin ortalama karekök)

Sinyal Ortamalı Elektrokardiyogram (SOEKG) Analizi

Aritmi Araştırma Teknoloji cihazı; SOEKG kayıtları ve QRS (filtre toplam QRS süresi), LAS40 (40 mV daha az bir genlikli sinyallerin süresi) ve RMSD (son 40 milisaniye içinde gerilim karekök ortalama) gürlüğü değeri 0,5 ve daha az olduğunda hesaplandı. Top-

lam QRS> 114 ms, LAS40> 38ms ve RMSD <20 mV olarak anlamlı kabul edildi. Üç parametreden ikisi mevcut ise, geç potansiyel pozitifliği olarak kabul edildi.

İstatistik Analizi

İstatistiksel analizler SPSS 14,0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm sayısal değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Sayısal olmayan tüm değerler, frekans ve yüzde olarak verildi. Ardışık ölçümleri ile elde edilen veriler eşleştirilmiş Student t-testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren parametreler Mann Witney-U testi (parametrik olmayan test) karşılaştırıldı. P değerinin 0.05 'ten az olması anlamlı kabul edildi.

YÖNTEM

Levosimendan uygulamasından sonra, çalışmaya dahil tüm hastalarda belirgin klinik iyileşme görüldü. Bu iyileşme 14 hastada 28 gün, 10 hastada ise 28 günden daha fazla sürdü. Levosimendan tedavisinden önce BNP düzeyi 1594 ± 1255 , sol ventrikül EF% $25,0 \pm 5,0$ ve Tei indeksi 0.53 ± 0.18 idi. BNP düzeyi levosimendan tedavisinden sonra önemli ölçüde azalmış ve 15 ve 28. günlerde artmıştır. (1594 ± 1255 pg/ml vs 769 ± 684 pg/ml, $p < 0.001$, 1594 ± 1255 pg/ml vs 922 ± 680 pg/ml, $p = NS$, 1594 ± 1255 pg/ml vs 1463 ± 1348 pg/ml, $p = NS$) (Tablo 1).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu levosimendan uygulamasından sonra ilk gününde önemli ölçüde artarken, 15 ve 28. gün hafif azalmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (25.6 ± 5.09

Tablo 1: Sol ventrikül fonksiyonunu gösteren parametrelerin karşılaştırmalı tablosu

	BAŞLANGIÇ	1.GÜN	15.GÜN	28.GÜN	p DEĞERLERİ
BNP (pg/ml)	1594 \pm 1255	769 \pm 684	922 \pm 680	1463 \pm 1348	*p< 0.001 **p=AD
SVEF (%)	25.6 \pm 5.09	31.1 \pm 7,6	29.1 \pm 7,3	29.8 \pm 5,7	*p< 0.001 **p<0.05
TEİ indeksi	0.53 \pm 0.18	0.45 \pm 0.17	0.51 \pm 0,3	0.53 \pm 0.19	*p< 0.05 **p= AD

BNP: Brain Natriüretik peptid, SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, AD: Anlamlı Değil,
* 1. Gün ile Başlangıcın karşılaştırması, ** 28. Gün ile Başlangıcın karşılaştırması

Tablo 2: Ortalama sinyal EKG değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	1.gün	28.gün	P değerleri
Toplam QRS	119±21	117±23	118±24	AD
RMS40	36±22	34±17	31±17	AD
LAS 40	32±12	29±12	32±12	AD

QRS: Filtre toplam QRS süresi
 LAS40: 40 mV daha az bir genlikli sinyallerin süresi
 RMSD: Son 40 milisaniye içinde gerilim karekök ortalaması, AD: Anlamlı değil

%1,1±%7,6, p <0.001, 25,6±5.08 vs %29,1±%7,3, p <0.05, 25,6±5,09 vs %29,8±%5,7, p= 0,005) (Tablo1).

Sinyal ortalamalı EKG analizinde, toplam QRS, LAS40 ve RMS40 değerleri anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi (Tablo2).

Geç potansiyel pozitifliği başlangıçta 7 hastada mevcutdu. Levosimendan uygulamadan sonra 1.günde 5 hastada 28.günde 8 hastada tespit edildi. Holter analizi, VT epizodu (sürekli olmayan) başlangıçta 7 hastada belirlendi. Levosimendan tedavisi sonrası 11 hastada 1. Gün de, 11 hastada 28. günde tespit edildi (p= 0,2). Atrial fibrilasyon epizodu başlangıçta bir hastada pozitif; tedavi sonrasında 1. Gün de 2 ve 28.Gün 1 hastada pozitiflik tespit edildi.

Kalp hızı değişkenliği analizi değerlendirilmesinde, SDNN ve SDANN başlangıç ve ilk gününde aynı olarak tespit edildi ve 28. günde artış görüldü. (SDNN başlangıç 56±23; 1.gün 56±20, p= AD, 1.gün 56±20; 28.gün: 75±41 p= 0.02) (SDANN başlangıç: 13±6; 1.gün: 14±8, p= AD, 1.gün: 14±8; 28.gün: 17±8, p= 0.008). Diğer parametreler pNN50 ve RMSSD ilk gününde de, 28 Gün dede değişmemiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Kalp yetmezliği, ciddi bir sağlık sorunudur ve hastane yatış nedenleri arasında en önlere yer almaktadır. İnsidansı; hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabet gibi hastalıklardaki artış nedeniyle artmaktadır. ACE inhibitörleri, ARB ve beta-blokerlerin tedavide kullanılması hastalığın sıklığı ve mortalitesini azaltmıştır (7).

Konvansiyonel inotropikler; akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılan kardiyak output arttıran ilaçlardır ancak miyokardın oksijen gereksinimini, koroner arter akıma ihtiyacını ve kalp hızını artırdıkları için aritmojenik etkileri ve kullanan hastaların mortalite oranları yüksektir. Her ne kadar kısa dönemde semptom ve hemodinamik düzelme sağlasalar da uzun vadede kullanımında mortaliteyi arttırdıkları gösterilmiştir (8).

Levosimendan kalsiyum duyarlaştırıcı denilen yeni bir ilaç grubundandır. Bu ilaçlar kalp hızını artırırken cAMP'yi ve hücre içi kalsiyumu arttırmazlar. Önceki klinik çalışmalarda, levosimendanın semptomları iyileştirdiğini, mortaliteyi azalttığını ve kronik kalp yetmezliğinde oluşan akut dekompanseasyonda da iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da uygulama sırasında herhangi bir olumsuz etkisi tespit edilmedi ve fonksiyonel iyileşme ilk günden itibaren klinik olarak görüldü. Levosimendan uygulamasından sonra klinik ve laboratuvar parametrelerde görülen gelişmeler de biyokimyasal ve ekokardiyografik olarak gösterildi. Ejeksiyon fraksiyonu ve Tei indeksi ile birlikte sol ventrikül performansı değerlendirildiğinde, ilk gününde anlamlı bir iyileşme tespit edildi. Klinik iyileşme devam etmesi

Tablo 3: Kalp hızı değişiminin değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	1.gün	28.gün	p Değeri
SDNN (ms)	56±23	56±20	75±41	* P=0.02
SDANN (ms)	13±6	14±8	17±8	* P=0.008
PNN50 (%)	6.08±9.89	5.32±7.11	6.13±8,2	AD
RMSSD (ms)	33.5±24,5	34.6±23,1	36.9±22,9	AD

* 1. ve 28. günün karşılaştırılması, AD: Anlamlı Değil, SDNN(ms): Normal RR intervallerinin standart sapması, SDANN(ms): Ortalama RR intervallerinin standart sapması 5 dakikalık bölümlerle hesaplanması, PNN50(%): Birbirleri arasında 50ms den fazla farklı ardışık RR yüzdesi, RMSSD(ms): Normal sinus RR intervallerinde ardışık değişikliklerin ortalama karekökü (ardışık değişikliklerin ortalama karekök)

ne karşın, BNP ve miyokard performans indeksi 28 günlük izlem sonunda başlangıç durumuna geri döndü. (ilk gününden 28. Güne kadar bozulmaya başlayan) iyileştirmenin izlenmesinde ilk ayda yapılan testler uzun süreli klinikle ilgili bilgi vermez.

EF ve BNP ölçümü ile sol ventrikül performansını değerlendiren birçok çalışmada levosimendanın etkin olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada Levosimendanın maksimum etkinliğinin 1-3 günde meydana geldiği ve yaklaşık 1 hafta devam ettiği bildirildi. Bir diğer çalışmada BNP deki iyileşmenin 12-16 gün devam ettiği bildirildi (9).

LIDO çalışmasında, levosimendan ve dobutamin karşılaştırıldığında kardiyak indeksi önemli ölçüde arttırması ve pulmoner kapiller wedge basıncını azaltması açısından levosimendanın üstünlüğü gösterilmiş, 24 saatlik tedaviden sonra olumlu hemodinamik yanıt olan hasta sayısı levosimendan grubunda yüksek bulunmuştur (10). REVIVE ve SURVIVE çalışmasında BNP seviyesi levosimendan grubunda anlamlı şekilde düşük çıkmıştır (11,12).

İnotropik ajanların, aritmojenik oldukları ve tehlikeli aritmilere neden oldukları bilinmektedir. Levosimendan için çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Biz; çalışmamızda levosimendan, aritmi ve ani ölüm gelişimi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla 24 saatlik ritim Holter, SOEKG ve KHD analizini kullandık. Tedavi sırasında ve takipte hiçbir hasta hayatını kaybetmemiştir.

Hem ventriküler hem de supraventriküler aritmiler levosimendan başladıktan sonra artmamıştır. Aynı zamanda tedavi öncesi döneme kıyasla geç potansiyel pozitifliğinde de bir değişiklik olmamıştır. Bu bulgular ışığında levosimendanın aritmojenik olmadığını söyleyebiliriz. Buna ek olarak, geç dönem KHD parametrelerindeki gözlenen iyileşme ani ölüm ile ilgili olumsuz düşünceleri ortadan kaldırmaktadır. Bu parametrelerde meydana gelen iyileşmeler tedavi sonrası gözlenen miyokard performansı artışına (Tei indeksi ölçümleri) bağlı olabilir. Kalp kasılması arttığında kalp hızı değişkenliğinde dönüşüm levosimendanın oksijen tüketimi ve sempatik aktivite artışına sebep olmadığını gösteren bir gerçektir. Her ne kadar REVIVE çalışmasında atriyal fibrilasyon oluşumunda levosimendanlı grupta artış saptansa da, bizim çalışmamızda tedaviden sonra

herhangi bir artış bulunmadı (11). İlaç infüzyonu sırasında EKG sürekli olarak kaydedildiğinden aritmiler kaçırılmış olamaz. Ancak, bu çalışmalarda atriyal fibrilasyon oluşumunu bir tek levosimendan kullanımına bağlamak doğru değildir düşüncesindeyiz. Çünkü hastalar ACE inhibitörleri, ARB ve beta-blokerler gibi diğer ilaçları da kullanmaktadırlar. Bu sonuç, kullanılan ilacın dozu ile ilgili olabilir. Levosimendan bazı çalışmalarda 12-24, mcg / kg yükleme dozunu takiben 0,05-0,2 mcg / kg / dak. idame dozunda 24 saat infüzyon şeklinde kullanılmıştır. Ama biz 10 dakika içinde 12 mcg / kg yükleme dozunu takiben 0.1 mcg / kg / dak. 24 saat infüzyon şeklinde kullandık. Bir çalışmada, yüksek dozlarda ventrikül performansı ve aynı zamanda aritmi frekansında bir artışa neden olabileceği bildirilmiştir (13). Ancak, biz daha fazla vakanın dahil olduğu daha detaylı çalışmaların yapılmasının bunu açıklamak için gerekli olduğuna inanıyoruz.

Ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda levosimendan ile yapılan bir çalışmada, ilacın klinik ve ekokardiyografik iyileşmeye neden olduğu rapor edildi, ancak süresiz ventriküler taşikardiye artışa yol açtığı bildirildi (14).

Başka bir çalışmada ise , levosimendanın aylık infüzyonunda (6 aylık) ventriküler ve supra ventriküler aritmi sıklığında herhangi bir artış gözlenmemiştir (15). Bizim çalışmamızda, ventriküler taşikardi sıklığında hafif bir artış saptanmıştır ancak bu artış istatistiksel anlamlı değildir. Aslında, bu hasta popülasyonunda ventriküler aritmi eğilim zaten artmaktadır. O yüzden de bu artışı levosimendan ile ilişkilendirmenin doğru olmadığı kanısındayız..

SURVIVE çalışmasında levosimendan ve dobutamin kullanan hastalarda ventriküler taşikardi oluşması her 2 grupta benzer bulunmuştur. Ancak atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliğinde bozulma levosimendan grubunda daha sık görülmüştür (12). Birçok çalışmada, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi ve proaritmi riskleri açısından levosimendan tedavisi ile standart tedavi arasında fark bulunmamıştır (9,15). Levosimendan geç potansiyel pozitifliği gibi aritmiye neden olmamaktadır. Bu sonuç, levosimendanın ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak preloadı ve afterloadı azaltmasına, koroner arterlerde vazodilatasyon yaparak miyokart kan akı-

minını arttırmasına rağmen miyokart oksijen gereksinimi arttırmamasındandır. CASINO çalışmasında levosimendan, dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda dobutamin ve plasebo ile karşılaştırıldı. Levosimendan grubunun sağkalım açısından belirgin üstün olduğu görüldü. Altı aylık ölüm oranının, dobutamin ve plasebo gruplarına oranla levosimendan grubunda belirgin olarak düşük olduğu bulundu (17).

Sol ventrikül sistolik fonksiyon yetmezliği olan hastaların otonomik disfonksiyon nedeniyle ventriküler aritmiler ve ani ölüm açısından yüksek risk altında oldukları bilinmektedir. Kalp yetmezliğinde, HRV azalması, sempatik tonus artışı ve ciddi aritmiler için bir yatkınlık artışı ortaya çıkar. Bizim çalışmamızda önemli bir değişiklik levosimendan infüzyon sonrası HRV'de oluştu. Levosimendanın kalp yetmezliğinde kullanıldığı günde KHD parametrelerinde hiçbir değişiklik yokken 28. günde SDNN ve SDANN'de önemli bir artış bulundu. Bu bulguya

göre, levosimendan kullanımı ile kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler sinirsel düzenlemede olumlu faydalar sağlandığı söylenebilir. Flevari ve argo. kalp yetmezliği olan hastalarda levosimendan ile plasebo KHD açısından karşılaştırmış ve herhangi bir etki farklılığı saptamamıştır. Ancak, bu çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi 1. ve 28. günler arasındaki etki karşılaştırılmamıştır.

SONUÇ

Levosimendan kullanımı kalp yetmezliği hastalarında sol ventrikül performansını arttırıp hastanın dekompanse halden kurtulmasına yardımcı olur. Aritmi oluşturma etkisi yoktur ve KHD analizinde kısmi düzelme sağlar. Daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi bu çalışma da gösteriyor ki pozitif inotropik ajan olan levosimendan dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde iyi bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, Dibianco R, Zeldis SM, et al. 'Effect of Oral Milrinone on Mortality in Severe Chronic Heart Failure.' *N. Engl J Med* 1991;325:1468-1475.
2. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, et al. 'A Dose Dependent Increase in Mortality with Vesnari None Among Patients with Severe Heart Failure' *N Engl J Med* 1998;339:1810-1816.
3. Packer M, Leier CV, 'Survival in Congestive Heart Failure During Treatment with Drugs with Positive Inotropic Actions.' *Circulation* 1987;75:IV 55-63.
4. Holroyde MJ, Robertson SP, Johnson JD, Solaro RJ, Potter JD. 'The Calcium and Magnezyum Binding Sites on Cardiac Troponin and Their Role in The Regulation of Myofibrillar Adenosine Triphosphatase'. *J Biol Chem* 1980; 255:11688-93.
5. Podzuweit T, Lubbe WF, Opie LH. 'Cyclic Adenosine Monophosphate Ventricular Fibrillation and Antiarrhythmic Drugs. *Lancet* 1976;1:341-342.
6. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology *Circulation*. 1996 March 1;93(5):1043-65.
7. Feldman D, Menachemi Dm, Abraham Wt, Wexler Rk. Management Strategies for Stage-D Patients with Acute Heart Failure. *Clin Cardiol*. 2008 Jul;31(7):297-301.
8. Petersen Jw, Felker Gm. Inotropes in The Management of Acute Heart Failure. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(Suppl.1):S106-11.
9. Lilleberg J, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. The Calcium Sensitizer Levosimendan and Cardiac Arrhythmias: An Analysis of The Safety Database of Heart Failure Treatment Studies. *Scand Cardiovasc J*. 2004 May;38(2):80-4.
10. Follath F, Cleland Jg, Just H, Papp Jg, Scholz H, Peuhkurinen K, Et Al.; Steering Committee and Investigators of The Levosimendan Infusion Versus Dobutamine (Lido) Study. Efficacy and Safety of Intravenous Levosimendan Compared with Dobutamine in Severe Low Output Heart Failure (The Lido Study): *Lancet* 2002, 360: 196-202.
11. Packer M, REVIVE II: Multicenter Placebo Controlled Trial of Levosimendan on Clinical Status In Acutely Decompensated Heart Failure. In Program And Abstracts From American Heart Association Scientific Sessions 2005: November 13-16, 2006: Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II.
12. Mebazaa A, Nieminen Ms, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber Fx, Pocock Sj. Survive Investigators. Levosimendan vs Dobutamine for Patients with Acute Decompensated Heart Failure: The Survive Randomized Trial. *Jama*. 2007 May 2;297(17):1883-91.
13. Slawsky Mt, Colucci Ws, Gottlieb Ss, Greenberg Bh, Haeusslein E, Hare J. Acute Haemodynamic and Clinical Effects of Levosimendan in Patients with Severe Heart Failure. Study Investigators. *Circulation*. 2000 Oct 31;102(18):2222-7.
14. Flevari P, Parissis Jt, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos Dt. Effect of Levosimendan on Ventricular Arrhythmias and Prognostic Autonomic Indexes in Patients With Decompensated Advanced Heart Failure Secondary To Ischaemic Or Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006 December 15;98(12):1641-5. E pub 2006 Oct 25.
15. Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, Thomopoulou S, Dritsas A, Athanasopoulos G. A 6-Month Follow-Up of Intermittent Levosimendan Administration Effect on Systolic Function, Specific Activity Questionnaire, And Arrhythmia in Advanced Heart Failure. *J Card Fail*. 2007 September;13(7):556-9.

İleri kalp yetmezliği olan hastalarda levosimendanın miyokart performansı ve aritmi üzerindeki etkisi

16. Ikonomidis I, Parissis Jt, Paraskevaidis I, Kourea K, Bistola V, Lekakis J, Effects of Levosimendan on Coronary Artery Flow and Cardiac Performance in Patients with Advanced Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Dec;9(12):1172-7.

17. Zairis Mn, Apostalatos C, Anastassiadis F, Kouris N, Grassos H, Sifaki M. Comparison of The Effect of Levosimendan or Dobutamine or Plasebo in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure. Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure (Casino Study). In Program and Abstracts of The European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004: June 12-15, 2004: Wraclow, Poland. Abstract 273.