

## Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde intravenöz pozitif inotropik ajanlar

Intravenous positive inotropic therapy for acute decompensated heart failure

Dr. Hülya Akhan Kaşıkçıoğlu, Dr. Neşe Çam

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde intravenöz pozitif inotropik ajanlar oldukça önemli bir rol oynamaktadır. En sık kullanılan inotropik ajanlar beta-adrenerjik agonistler ve fosfodiesteraz inhibitörleridir. Bu ilaçlar pozitif inotropik etkilerini kas hücresinde kalsiyum ve siklik AMP (cAMP) konsantrasyonunu artırarak gösterdiklerinden, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması istenmeyen ciddi olaylara neden olmaktadır. Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar kasılma elemanlarının kalsiyuma duyarlılığını artırarak pozitif inotropik etki gösterir. Teorik olarak bu ilaçlar hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu arttırmadan miyokard kontraktilesini artırdıkları için, cAMP bağımlı ajanların olumsuz özelliklerini göstermez. Levosimendan dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan, kalsiyum duyarlılaştırıcı yeni bir inotropik ajandır. Bu derlemede, kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin tedavisinde kullanılan intravenöz pozitif inotropik ajanlar ve yeni bir inotropik ajan olan levosimendanın gözden geçirilmesi amaçlandı.

**Anahtar sözcükler:** Kardiyotonik ajan/terapötik kullanım/yan etki; kalp yetersizliği, konjestif/ilaç tedavisi.

Intravenous positive inotropic agents play an important role in the short-term management of acute decompensated heart failure. The most commonly used positive inotropic agents are beta-adrenergic agonists and phosphodiesterase inhibitors. Positive inotropic effect of these drugs is primarily through increasing cAMP and calcium concentration in cardiac myocytes, in which circumstance increased intracellular calcium concentrations may lead to serious adverse events. Calcium-sensitizing agents, in contrast, exert positive inotropic action by increasing the sensitivity of the contractile apparatus to calcium. Theoretically, these agents do not present major limitations of cAMP-dependent agents because they increase myocardial contractility without increasing intracellular cAMP or calcium. Levosimendan is a new calcium-sensitizing agent used in the treatment of decompensated heart failure. In this paper, we reviewed the use of intravenous positive inotropic agents and levosimendan in the treatment of acute decompensated heart failure.

**Key words:** Cardiotonic agents/therapeutic use/adverse effects; heart failure, congestive/drug therapy.

Kalp yetersizliği Avrupa ülkeleri genelinde tahmini sıklığı %0.4-2 olan ve yaşlı nüfusun artmasıyla bireysel ve toplumsal açıdan giderek büyüyen bir sorundur.<sup>[1,2]</sup> Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre dünya çapında 22.6 milyon kişide kalp yetersizliği olduğu varsayılmaktadır.<sup>[3]</sup> Avrupa ülkelerinde 75 yaşın altındaki hastalarda kalp yetersizliğinin en sık nedeni koroner arter hastalığına bağlı miyokard disfonksiyonudur.<sup>[3]</sup>

Altta yatan neden ne olursa olsun, kalp yetersizliği olan hastaların prognozu oldukça kötüdür. Ciddi kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık %40'ı hastalığın

akut alevlenmesini takiben bir yıl içinde ölmektedir.<sup>[4]</sup> Ayrıca, tekrarlayan hastaneye yatışlar nedeniyle de ekonomik açıdan oldukça önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Kalp yetersizliği 65 yaşın üzerindeki hastalarda en sık hastaneye yatış nedenidir ve bu hastaların hastanede yatış süreleri de uzun olmaktadır.<sup>[5,6]</sup> Bazı yayınlarda hastane yataklarının %5'inden fazlasının bu grup hastalar için kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>[5,6]</sup>

Akut dekompanse kalp yetersizliği, kronik kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ya da akut olaylar (Tablo 1) tarafından tetiklenen yeni başlangıçlı kalp yetersizliği olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>[3]</sup>

Geliş tarihi: 01.02.2006 Kabul tarihi: 09.05.2006

Yazışma adresi: Dr. Hülya Akhan Kaşıkçıoğlu, Reşitpaşa Cad., Salkım Sok., No: 2/5, 34840 Avcılar, İstanbul.  
Tel: 0216 - 349 91 20 / 4133 Faks: 0216- 340 53 16 e-posta: hulyakasikcioglu@yahoo.com

Dekompanse kalp yetersizliği tedavisinin hedefleri, kısa dönemde hastanın hemodinamik fonksiyonlarının düzeltilmesi ve semptomlarının iyileştirilmesi; uzun dönemde hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, hastaneye yatışların azaltılması ve sağkalımın uzatılması olmalıdır.<sup>[7,8]</sup> Günümüzde kalp yetersizliğinin akut dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde sıklıkla diüretikler, vazodilatörler ve pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun neden olduğu dekompanse kalp yetersizliği olan hastaların kısa dönem tedavisinde hemodinamik bozukluğu ortadan kaldırmak ve semptomları iyileştirmek amacıyla intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir rol oynamaktadır.<sup>[4,7]</sup> Avrupa Kardioloji Derneği tarafından hazırlanan akut kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzunda, vazodilatör ve diüretik ajanlara yanıt vermeyen, hipotansiyon ve renal fonksiyonlarda azalma ile seyreden kalp yetersizliği olan olgularda inotropik ajanlar sınıf IIa endikasyon grubunda önerilmektedir (Şekil 1).<sup>[3]</sup>

#### Sık kullanılan inotropik ajanlar ve etki mekanizmaları

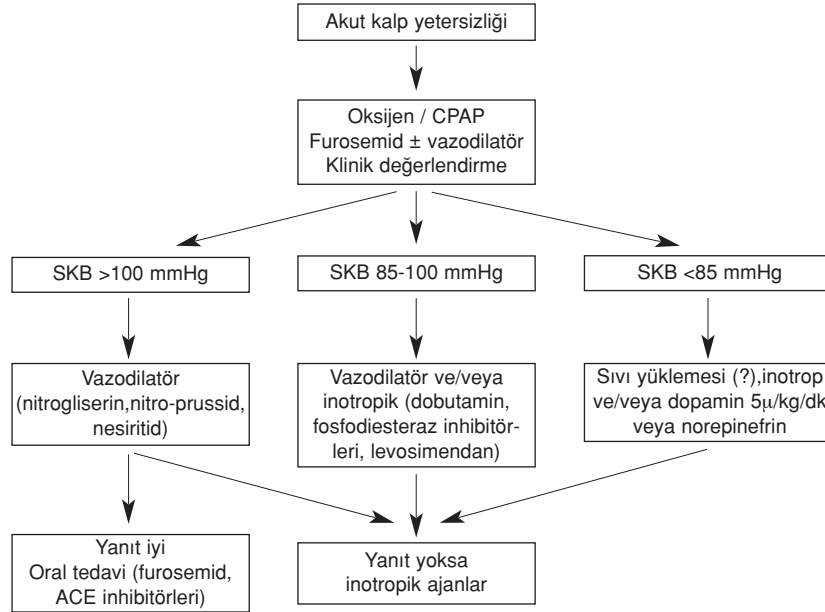
Günümüzde en sık kullanılan intravenöz inotropik ajanlar beta-adrenerjik agonistler (dobutamin, dopamin) ve fosfodiesteraz inhibitörleridir (amrinon, milrinon, enoksimon). Beta-adrenerjik reseptör agonistleri siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimini artırarak, fosfodiesteraz inhibitörleri ise yıkımını inhibe ederek hücre içi cAMP düzeylerini artırıp, hücre içine kalsiyum girişini tetiklerler.<sup>[7,8]</sup> Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması, troponin C ve kalsiyum bağlanabilirliğini artırır; troponin tropomyozin kompleksinde değişikliğe yol açar; aktin miyozin arasındaki köprüleşmeyi kolaylaştırır; böylece, miyosit kontraktilesi artar.<sup>[7,8]</sup> Hücre içine kalsiyum girişinin artışı, hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminin artışına neden olmaktadır.<sup>[7,8]</sup> Öte yandan, hücre içi cAMP ve Ca<sup>+</sup> konsantrasyonu artışının kardiyotoksik olduğu da bildirilmiştir.<sup>[7-10]</sup> Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve ard-depolarizasyon mekanizmaları ile aritmileri tetiklemektedir.<sup>[9-11]</sup> Bu durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır.<sup>[9-11]</sup> Kalp yetersizliğinin akut alevlenmesi döneminde semptomların iyileştirilmesinde kısa dönem için yararlı görünmekle birlikte, bu grup ajanların hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, ciddi ventrikül aritmilerini tetiklediği ve ani ölüme neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>[12-17]</sup>

**Tablo 1. Akut kalp yetersizliğinin nedenleri**

• Kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanse kalp yetersizliğine
• Akut koroner sendromlar
• Hipertansif kriz
• Akut aritmiler
• Kalp kapak yetersizlikleri (endokardit, kord yırtılması, var olan kapak hastalığının kötüleşmesi)
• Ciddi aort darlığı
• Ciddi akut miyokardit
• Kalp tamponadı
• Aort diseksiyonu
• Doğum sonrası kardiyomiyopati
• Kalp dışı nedenler
Hastanın tedaviye uyumsuzluğu
Sıvı yüklenmesi
İnfeksiyonlar
Ciddi beyin hasarı
Büyük cerrahi girişim sonrası
Böbrek fonksiyonlarında bozulma
Astım
Alkol kullanımı
Feokromasitoma
• Yüksek debili sendromlar
Septisemi
Tirotoksikoz krizi
Anemi
Şant sendromları

OPTIME-CHF çalışmasında (Outcomes of Prospective Trials of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure), sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılan 949 hasta incelenmiş ve intravenöz milrinon plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar etyolojilerine göre iskemik kökenli olan ve olmayan kalp yetersizliği olarak iki gruba ayrılmış ve milrinonun etkisi ile kalp yetersizliği etyolojisi arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Altmış günlük mortalite iskemik grupta %11.6, iskemik olmayan grupta %7.5 bulunmuştur (p=0.03). Ölüm ve tekrar hastaneye yatış, milrinon uygulanan iskemik kökenli kalp yetersizliğinde %42, plasebo grubunda %36 bulunmuştur (p=0.01). Buna karşın, iskemik kökenli olmayan kalp yetersizliği hastalarında milrinonla tedavi edilen grupta ölüm ve kalp yetersizliği %28, plasebo grubunda %35 oranında görülmüştür (p=0.01). Ayrıca, hastane içi istenmeyen olay sıklığı (atriyal fibrilasyon ve hipotansiyon) milrinon grubunda plaseboya göre daha fazla bulunmuştur.<sup>[13]</sup>

Dobutaminle yapılan FIRST çalışmasına (Flolan International Randomized Survival Trial) sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 471 hasta alınmış, dobutamin



**Şekil 1.** Akut kalp yetersizliğinde inotropik tedavi secimi. SKB: Sistolik kan basıncı; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı.

infüzyonu uygulanan grupla (80 hasta) uygulanmayan grup (391 hasta) karşılaştırıldığında istenmeyen olay (dobutamin %85.4, kontrol %64.5  $p=0.0006$ ) ve altı aylık mortalite (%70.5 ve %37.1,  $p=0.0001$ ) dobutamin grubunda daha yüksek bulunmuştur.<sup>[14]</sup> Çalışmada, intravenöz dobutamin uygulamasının ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, tedaviye dirençli 60 hastanın alındığı randomize, kontrollü bir çalışmada, aralıklı dobutamin uygulanan grupla plasebo grubu karşılaştırılmış; ancak, tedaviye başladıktan sekiz hafta sonra dobutamin grubunda mortalitenin belirgin derecede yüksek olması nedeniyle (dobutamin grubunda 31 hastanın 13'ü, plasebo grubunda 29 hastanın 5'i) çalışma sonlandırılmıştır.<sup>[15]</sup>

Başka bir çalışmada da sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 113 hastada dobutamin ve nitroprussidin etkileri karşılaştırılmış, dobutamin grubunda mortalite daha yüksek bulunmuştur.<sup>[16]</sup>

Son zamanlarda yayınlanan ve akut dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılmış nitrogliserin, nesiritid, dobutamin ya da milrinon uygulanmış 65180 hastanın geriye dönük olarak değerlendirildiği ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) veritabanında, nitroprussid ve nesiritid alan hastalarda hastane içi mortalite pozitif inotropik tedavi alan gruptan daha düşük bulunmuştur ( $p \leq 0.005$ ).<sup>[17]</sup>

Bir beta-adrenerjik agonist olan dopaminin de düşük dozlarda ( $<2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ) yalnızca dopaminerjik resep-

törleri etkileyerek vazodilatasyona neden olurken, daha yüksek dozlarda ( $>2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ) beta-adrenerjik reseptörleri uyararak miyokardın kasılmasını ve kardiyak atım volümünü artırdığı bilinmektedir.<sup>[18-20]</sup> Öte yandan,  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'nın üzerindeki dozlarda alfa-adrenerjik reseptörleri etkileyerek periferik direnci artırmaları nedeniyle hipotansif hastalarda yararlı olabilmekle birlikte, sol ventrikül ardyükünü, pulmoner arter basıncını ve pulmoner direnci artırması nedeniyle akut kalp yetersizliğini olumsuz da etkileyebilmektedir.<sup>[19,20]</sup>

Akut kalp yetersizliği olan hipotansif hastalarda pozitif inotropik tedaviye ek olarak vazopresör tedavi de gerekli olabilmektedir. Bu amaçla dopamin dışında sık kullanılan ajanlar epinefrin ve norepinefrindir. Epinefrin, beta-1, beta-2 ve alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden etki gösteren bir katekolamindir. Dobutamine yanıtız hipotansiyonlu olgularda sistemik ve pulmoner arter monitörizasyonu ile kullanımı önerilmektedir.<sup>[3]</sup> Norepinefrin, genellikle periferik direnci artırmak için kullanılan ve alfa-reseptör afinitesi yüksek olan bir katekolamindir. Epinefrine göre kalp hızını daha az artırmaktadır. Hemodinamiyi iyileştirmek için sıklıkla dobutaminle birlikte kullanılmaktadır.<sup>[3]</sup>

Beta-adrenerjik agonistlerin uzun süreli kullanımında reseptör *downregülasyonu* nedeniyle hemodinamik tolerans geliştiği bilinmektedir. Bunun dışında beta-bloker kullanan hastalarda da dobutamin etkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir.<sup>[21]</sup>

### Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar

cAMP üzerinden etki eden pozitif inotropik ajanların istenmeyen etkileri nedeniyle günümüzde dikkatler kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlara çevrilmiştir. Teorik olarak bu ajanlar, hücre içi kalsiyum ve cAMP düzeylerini artırmaksızın, troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin kalsiyuma duyarlılığını artırarak kardiyak performansı iyileştirirler. Bu nedenle, cAMP bağımlı ajanların olumsuz etkilerini taşımadıkları ileri sürülmektedir.<sup>[7,9,11,21-24]</sup> Bu grup içinde klinik kullanıma girebilmiş ajanlar levosimendan ve pimobendandır. PICO çalışmasında (Pimobendan in Congestive Heart Failure), olumlu hemodinamik etkilerine karşın, pimobendanın plasebo ile karşılaştırıldığında aritmik olmayan ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir.<sup>[25]</sup> Mortalitedeki bu artışın terapötik dozlarda fosfodiesteraz III inhibitörü etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür.<sup>[25]</sup> Bu grup içinde etkinliği ve klinikte güvenli kullanımı ile öne çıkmış olan ajan levosimendandır.

### Yeni bir inotropik ajan: Levosimendan

Levosimendan, kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, miyokardın kalsiyum duyarlılığını artıran ve vazodilatör etkiye sahip yeni bir inotropik ajandır.<sup>[7,11,21-24,26,27]</sup> Terapötik dozlarda levosimendan, kardiyak troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin kalsiyuma olan duyarlılığını artırır. Bu etki kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır. Sitolik kalsiyum sistolde daha fazla olduğu için, miyofilamanların üzerine olan etkisi sistolde daha belirgindir; böylece, düşük enerji tüketimi ile kontraktilite iyileşir.<sup>[9,26]</sup> Buna karşın, kalsiyum konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği ya da iyileştiği ileri sürülmüştür.<sup>[9,26]</sup> Diyastolik fonksiyonları genellikle bozulmuş olan terminal dönem kalp yetersizliği hastalarında bu fonksiyonların daha fazla olumsuz etkilenmesine neden olmayacağı bildirilmiştir.<sup>[9,26]</sup> Kaşıkçıoğlu ve ark.<sup>[28]</sup> tarafından yapılan akut dekompanse kalp yetersizliği olan 30 hastanın alındığı bir çalışmada (15 kontrol, 15 levosimendan grubu), levosimendan grubunda doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen ve sistolik fonksiyon parametrelerinden olan sistolik dalga velositesinde artışa paralel olarak, hastaların altı dakikalık yürüme mesafelerinde infüzyon sonrasında anlamlı bir artış görülmüş, diyastolik fonksiyonların da olumsuz etkilenmediği saptanmıştır.

Levosimendanın miyosit ve damar duvarlarındaki ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak, sistemik

vasküler yatakta vazodilatasyona yol açtığı, miyokardiyal önyük ve ardyükte azalmaya neden olduğu öne sürülmüştür.<sup>[7,29]</sup> Ayrıca, koroner arterlerde de vazodilatasyona neden olarak miyokard kan akımını artırdığı, buna karşın miyokardın oksijen tüketimini artırmadığı bildirilmiştir.<sup>[29]</sup> Sol ventrikül dolum basıncının azalması, koroner arter kan akımının artması, koroner arter direncinin azalması ve miyokard oksijen tüketiminin infüzyon süresince azalması nedeniyle, levosimendanın bu grup hastalarda sistemik ve koroner hemodinamiyi olumlu yönde etkileme ve miyokardın metabolik fonksiyonlarını iyileştirme potansiyeli olduğu ileri sürülmüştür.<sup>[29]</sup>

Levosimendan intravenöz yolla uygulanmaktadır. Aktif metaboliti olan OR-1896'nın eliminasyon yarı-ömrünün 75-80 saat olması nedeniyle, hemodinamik etkisi ilaç kesildikten sonra 7-9 gün devam etmektedir.<sup>[26]</sup>

Ventrikül dolusu ya da çıkım yolunu etkileyen belirgin mekanik obstrüksiyon, ciddi böbrek ve karaciğer yetersizliği, ciddi hipotansiyon ve taşikardi, *tor-sade de pointes* öyküsü ya da levosimendana karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir.<sup>[26]</sup>

En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, sersemlik, taşikardi, miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ekstrasistol ve ventrikül taşikardisi olup görülme sıklıkları ile ilgili farklı oranlar verilmiştir.<sup>[21-24,30,31]</sup>

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan akut kalp yetersizliği kılavuzunda, düşük debili sistolik kalp yetersizliği tedavisinde levosimendan sınıf IIa kanıt düzeyi B olarak önerilmiştir.<sup>[3]</sup>

### Levosimendan ile yapılan klinik çalışmalar

Levosimendanın hem iskemik hem de iskemik kökenli olmayan dekompanse kalp yetersizliği hastalarında semptomatik ve hemodinamik iyileşme ve mortalite üzerine etkisini gösteren klinik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.

Ciddi, düşük atım volümlü, dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda dobutamin ve levosimendanın etkinliğinin karşılaştırıldığı LIDO çalışmasında (Levosimendan Infusion versus Dobutamine) birincil sonlanım noktası olan hemodinamik düzelme levosimendan grubunda daha belirgindir (%28'e karşı %15, p=0.022).<sup>[21]</sup> Otuz günlük takiplerde kalp yetersizliğinde kötüleşme ve ölüm riski levosimendan grubunda belirgin olarak daha düşük bulunmuş, altı aylık takiplerde de levosimendanın göreceli olarak daha düşük ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş-



tir. Aynı çalışmada, beta-bloker kullanan hastalarda, dobutamin grubu ile kıyaslandığında levosimendanın olumlu hemodinamik etkilerinin azalmadığı saptanmıştır.

CASINO çalışmasına (CALcium Sensitizer or Inotrope or NOne in Low Output Heart Failure) 600 hasta alınması tasarlanmış; ancak, levosimendan grubunda belirgin yarar gözlenmesi nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır.<sup>[32]</sup> Primer sonlanım noktaları ölüm ve tekrar hastaneye yatış olan bu çalışmada altıncı aydaki ölüm oranları dobutamin grubunda %42, plasebo ile %28.3, levosimendan ile %18 bulunmuştur.

Akut miyokard infarktüsü sonrası dekompanse kalp yetersizliği gelişen hastalarda levosimendanın plasebo ile karşılaştırıldığı RUSLAN çalışmasında, hipotansiyon ve iskemi sıklığı plasebo ile aynı ( $p=0.319$ ), 14 günlük mortalite plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuş ( $p=0.031$ ) ve mortalitedeki bu azalmanın 180. günde de devam ettiği bildirilmiştir ( $p=0.053$ ).<sup>[24]</sup>

Bu çalışmalar levosimendanın bu grup hastaların tedavisinde ümit verici bir ajan olduğunu düşündürmekteyken, son dönemde önverileri henüz özet olarak açıklanan REVIVE ve SURVIVE çalışmaları farklı sonuçlar ortaya koymuştur.

Akut dekompanse kalp yetersizliği olan 600 hastanın incelendiği REVIVE çalışmasında (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy), standart tedavi uygulanan grupla standart tedaviye levosimendan eklenen hastalar klinik semptom ve bulgular açısından kıyaslanmıştır. REVIVE I alt grubunda ilk 100 hastaya ait önveriler özet olarak bildirilmiş; levosimendan grubundaki klinik düzelmenin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha iyi olduğu gösterilmiştir (%49'a karşı %33,  $p=0.2$ ).<sup>[33]</sup>

Geniş ölçekli, prospektif, randomize, çift kör bir çalışma olan REVIVE II'de, ana sonlanım noktası olarak hastanede yatış sırasındaki beş günlük klinik seyir incelenmiş, klinik iyileşme levosimendan grubunda standart tedavi grubuna göre %33 daha fazla (levosimendan grubunda %19.4, kontrol grubunda %14.6), klinik kötüleşme ise %30 daha az (%19.4'e karşı %27.2) bulunmuştur.<sup>[30]</sup> İkincil sonlanım noktası olarak 90 günlük mortalite değerlendirildiğinde, levosimendan grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha çok ölüm gözlenmiştir (%45'e karşı %35). Levosimendan grubunda hastanede kalış süresi daha kısa bulunmuştur (7.0 güne karşı 8.9 gün;  $p=0.001$ ). Bu çalışmada levosimendan

ve standart tedavi gruplarında en sık görülen istenmeyen olaylar sırasıyla hipotansiyon (%50 ve %36), ventrikül taşikardisi (%25 ve %17), kalp yetersizliğinde kötüleşme (%23 ve %27) ve atrial fibrilasyon dur (%8 ve %2).

SURVIVE çalışmasında (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) akut dekompanse kalp yetersizliği olan 1327 hasta incelenmiştir.<sup>[31]</sup> Levosimendan ile dobutamin verilen grupların karşılaştırıldığı bu çalışmada ana sonlanım noktası olarak 180 günlük mortalite alınmıştır. Levosimendan infüzyonunu takiben beşinci gün, ikinci hafta, birinci ve altıncı aydaki mortalite oranları (sırasıyla %27, %14, %13 ve %6.4) dobutamin grubuna kıyasla daha düşük olmakla birlikte, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada levosimendan ve dobutamin gruplarında tedavi sonrası 31 günü kapsayan ciddi istenmeyen olaylar sırasıyla atriyal fibrilasyon (%9.1 ve %6.1), kalp yetersizliği (%12.3 ve %17.0), hipotansiyon (%15.5 ve %13.9) ve ventrikül taşikardisi (%7.9 ve %7.3). Son iki çalışmada alınan sonuçların beklenenden farklı çıkması, uygulanan levosimendan infüzyon dozunun yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılan, hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu artırarak etki gösteren pozitif inotropik ajanların hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı ve mortaliteyi artırdığı görülmektedir.<sup>[12-17]</sup> Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar ise, hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu artırmadan semptomatik ve hemodinamik iyileşme sağlayan yeni grup ilaçlardır. Bu grup ilaçların aritmi riskini artırmaksızın kardiyak performansı artırdığı ve bu nedenle diğer inotropik ajanlardan üstün oldukları düşünülmesine karşın, bu ajanlarla ilgili yeni çalışmaların sonuçlarının beklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20: 447-55.
2. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.
3. Nieminen MS, Bohm 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.
4. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-10.
  5. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998;19:1063-9.
  6. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-41.
  7. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102:2222-7.
  8. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 2. *N Engl J Med* 1986;314:349-58.
  9. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmias: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in Phase II and Phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83:16-20.
  10. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367-72.
  11. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
  12. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1848-50.
  13. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003.
  14. 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: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):78-86.
  15. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, Liang CS, Goldenberg I, Applefeld MM, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure [Abstract]. *Circulation* 1986;74(Suppl II):II-38.
  16. Capomolla S, Febo O, Opasich C, Guazzotti G, Caporotondi A, La Rovere MT, et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001;3:601-10.
  17. 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 medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57-64.
  18. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TH. Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 1985;72: 846-52.
  19. Metra M, Missale C, Spano PF, Cas LD. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotamine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25: 732-40.
  20. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:207-24.
  21. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
  22. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81-6.
  23. 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.
  24. 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.
  25. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, La Framboise D, Remme WJ, Heinrich-Nols J, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996;76:223-31.
  26. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613-27.
  27. Greenberg B, Borghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitizer, levosimendan? *Eur J Heart Fail* 2003;5:13-21.
  28. Kasikcioglu HA, Unal S, Tartan Z, Uyarel H, Okmen E, Kasikcioglu E, et al. Effects of levosimendan on left ventricular functional remodelling and exercise intol-

- erance: a tissue Doppler study. *J Int Med Res* 2005; 33:397-405.
29. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005;111:1504-9.
30. Packer M, et al. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In: American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II. *Circulation* 2005;112:3363.
31. Mebazaa A, Cohen-Solal A, Kleber F, et al. The SURVIVE-W Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. In: American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV. *Circulation* 2005;112:3364.
32. Zairis MN, Apostolatos C, Anastassiadis F, Kouris N, Grassos H. Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamine or placebo in chronic low output decompensated heart failure. Calcium Sensitizer or Inotrope or NOne in low output heart failure (CASINO) study. In: European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004; June 12-15, 2004; Wroclaw, Poland. Abstract book. p. 273.
33. Garratt C, Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie B, Teerlink J, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE I study. *Crit Care* 2004;8(Suppl 1):P89.