

Levosimendan ve dobutamin akut dekompanse kalp yetersizliğinde 24 saatlik infüzyon sırasında benzer aritmi potansiyeli göstermektedir

Levosimendan and dobutamine have a similar profile for potential risk for cardiac arrhythmias during 24-hour infusion in patients with acute decompensated heart failure

Dr. Müjgan Tek, Dr. Yüksel Çavuşoğlu, Dr. Canan Demirüstü,[#] Dr. Alparslan Birdane, Dr. Ahmet Ünalır, Dr. Bülent Görenek, Dr. Ömer Göktekin, Dr. Necmi Ata

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, [#]Biyostatistik Anabilim Dalı, Eskişehir

Amaç: Geleneksel inotropik ajanlardan farklı olarak, levosimendanın hücre içi kalsiyum ve miyokardın oksijen tüketimini artırmaması nedeniyle düşük aritmi potansiyeline sahip olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada, dekompanse kalp yetersizliği olan olgularda levosimendan ve dobutaminin aritmi potansiyeli üzerine etkileri karşılaştırıldı.

Çalışma planı: Akut dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle inotropik destek ihtiyacı olan 50 hasta (NYHA sınıf III-IV, ejeksiyon fraksiyonu <%35) çalışmaya alındı. Hastalar dobutamin (n=25; ort. yaş 69±10) ve levosimendan (n=25; ort. yaş 67.5±11.5) infüzyon gruplarına randomize edildi. Tedavi öncesinde ve infüzyon sırasında 24 saatlik Holter kayıtları alındı ve kalp hızı, ventrikül erken vurusu (VEV), ardışık-ikili VEV (Aİ-VEV), supraventriküler erken vuru (SVEV), paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) ve süresiz ventrikül taşikardisi (S-VT) atak sayıları değerlendirildi.

Bulgular: İnfüzyon öncesinde iki grubun kalp hızı, VEV, Aİ-VEV, SVEV ve PAF atak sayıları benzer bulunurken, S-VT atak sayısı levosimendan grubunda anlamlı derecede daha fazlaydı. Levosimendan ve dobutamin ile kalp hızı ve VEV sayısında anlamlı artış saptandı (sırasıyla kalp hızı için p=0.036 ve p<0.001; VEV için p<0.001 ve p<0.001). Dobutamin grubunda Aİ-VEV sayısında anlamlı artış (p=0.012), levosimendan grubunda S-VT ve PAF atak sayısında anlamlı olmayan artış gözlemlendi. Levosimendan ve dobutamin grupları arasında, aritmilerin artış yüzdeleri (sırasıyla VEV için %55±224 ve %11±16, Aİ-VEV için %2±2.7 ve %12±9, SVEV için %3.4±5.8 ve %16±39, S-VT için %0.4±2.8 ve %-2±0) ve toplam aritmi artış yüzdesi (%41±190 ve %18±35.4) açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). İki grubun infüzyon sırasında kalp hızı, VEV, Aİ-VEV, SVEV, S-VT ve PAF atak sayıları arasında da anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, levosimendan ve dobutaminin benzer aritmi potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Aritmi, kardiyak/etiyoloji; dobutamin/terapötik kullanım; elektrokardiyografi, ambulatuvar; kalp yetersizliği/ilâç tedavisi; piridazin/terapötik kullanım/yan etki.

Objectives: Unlike traditional inotropic agents, levosimendan is thought to have a lower potential to induce arrhythmias because it does not increase intracellular calcium levels and myocardial oxygen consumption. We compared the potential effect of levosimendan and dobutamine to induce cardiac arrhythmias in patients with decompensated heart failure.

Study design: Fifty patients with acute decompensated heart failure (NYHA class III-IV, ejection fraction <35%) who were in need of inotropic support were randomized to dobutamine (n=25; mean age 69±10 years) or levosimendan (n=25; mean age 67.5±11.5 years) and underwent 24-hour Holter monitoring before and during inotropic infusion. Holter recordings were analyzed with respect to heart rate (HR), ventricular premature contraction (VPC), couplets of VPC, supraventricular premature contraction (SVPC), paroxysmal atrial fibrillation (PAF), and nonsustained ventricular tachycardia (NSVT).

Results: Before infusions, the two groups were similar with respect to HR, VPC, couplets of VPC, SVPC, and PAF episodes, but the number of NSVT episodes was significantly higher in the levosimendan group. Heart rate and the number of VPCs increased significantly during infusions of levosimendan (p=0.036 and p<0.001, respectively) and dobutamine (for both p<0.001). Increase in couplets of VPC was significant only with dobutamine (p=0.012). The episodes of NSVT and PAF increased with levosimendan, without reaching significance. Levosimendan and dobutamine groups were similar in terms of percentage changes in arrhythmias (55±224% vs. 11±16% for VPC; 2±2.7% vs. 12±9% for couplets of VPC; 3.4±5.8% vs. 16±39% for SVPC, 0.4±2.8% vs. -2±0% for NSVT) and percentage change in total arrhythmias (41±190% vs. 18±35.4%), and the mean HR, VPC, couplets of VPC, SVPC, and episodes of NSVT and PAF (p>0.05).

Conclusion: Our findings suggest that levosimendan and dobutamine have a similar profile for potential risk for cardiac arrhythmias.

Key words: Arrhythmias, cardiac/etiology; dobutamine/therapeutic use; electrocardiography, ambulatory; heart failure/drug therapy; pyridazines/therapeutic use/adverse effects.

Geliş tarihi: 12.09.2009 Kabul tarihi: 13.01.2010

Yazışma adresi: Dr. Yüksel Çavuşoğlu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 26100 Eskişehir. Tel: 0222 - 239 24 76 e-posta: yukselc@ogu.edu.tr

İnotropik ajanlar, sistolik disfonksiyona periferik hipoperfüzyon ve/veya hipotansiyon eşlik ettiği akut kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçlardır.^[1] Bu ilaçların kısa dönem intravenöz uygulamasının miyokardiyal sistolik disfonksiyona bağlı akut kalp yetersizliği bulunan olgularda, miyokart kasılmasını artırarak kardiyak debiyi artırdıkları, ventrikül dolma basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı ve sistemik vasküler direnci azalttıkları ve semptomatik düzelme sağladıkları gösterilmiştir. Ancak, geleneksel inotropik ajanların hücre içi cAMP düzeyini artırmak suretiyle hücre içi kalsiyum düzeyini, oksijen tüketimini, miyokardın oksijen ihtiyacını artırdıkları, miyokarda doğrudan toksik etkili olabildikleri ve kardiyak aritmileri artırdıkları bildirilmektedir.^[2,3] Son yıllarda kullanımı giderek artan levosimendan, miyokart kasılmasıyla ilgili proteinlerin kalsiyum duyarlılığını artırarak etki gösteren yeni bir pozitif inotropik ajandır. Geleneksel inotropik ajanlardan farklı olarak, levosimendanın hücre içi kalsiyum düzeyini, oksijen tüketimini ve miyokardın enerji ihtiyacını artırması nedeniyle daha düşük aritmi potansiyeline sahip olabileceği bildirilmiştir. Ambulatuvar EKG ve elektrofizyolojik çalışmalarda levosimendanın proaritmik etkisi saptanmamıştır.^[4] Başlangıçtaki deneysel ve küçük çaplı klinik çalışmalarda aritmi potansiyelinin düşük olduğu bildirilmesine karşın, sonradan yapılan daha geniş ölçekli klinik çalışmaların verileri kardiyak aritmilerin levosimendan ile plaseboya göre artış gösterdiğine işaret etmektedir.^[5] Söz konusu çelişkili sonuçlar levosimendanın aritmi potansiyeliyle ilgili daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç bulunduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, akut dekompanse kalp yetersizliği bulunan olgularda levosimendan ve dobutaminin aritmi potansiyeli üzerine etkileri karşılaştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, akut dekompanse kalp yetersizliği olan 50 hasta (36 erkek, 14 kadın; ort. yaş 68±10) alındı. Hastalar istirahatte nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk, ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne semptomları, pulmoner konjesyon ve sıvı retansiyonu ile periferik hipoperfüzyon bulguları nedeniyle kardiyoloji kliniğine yatırılmıştı. Fonksiyonel kapasiteleri NYHA III-IV olan ve ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35 bulunan hastalara, yeterli oksijen, diüretik (iv furosemid) ve vazodilatör (iv nitrat) tedaviye yeterince yanıt alınamaması ve pozitif inotropik destek ihtiyacı nedeniyle dobutamin (Dobutamin, Abott, IL,

ABD) veya levosimendan (Simdax, Orion Pharma, Finlandiya) infüzyonu uygulandı. Akut koroner sendrom tanısı konan olgular, ciddi kapak hastalığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, ciddi hepatik ve renal yetersizliği bilinen hastalar ile kan basıncı 90/60 mmHg'nin altında olan ve atriyum fibrilasyonu ya da flutter bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

Pozitif inotropik destek uygulaması için, hastalar levosimendan (n=25) ve dobutamin (n=25) gruplarına 1:1 randomize edildi. Levosimendan, 12 mgr/kg 10 dakikalık yükleme dozunu takiben, 0.1 mgr/kg/dk dozda bir saat verildi ve sistolik kan basıncına göre doz tolere edildiyse 0.2 mgr/kg/dk doza çıkılıp 23 saat infüzyona devam edildi. Tolere edemeyen olgularda doz 0.05 mgr/kg/dk'ya düşürüldü ve sistolik kan basıncına göre tekrar titre edilerek 0.2 mgr/kg/dk'ya çıkılması hedeflendi. Dobutamin 10 mgr/kg/dk dozunda ve yükleme yapılmadan 24 saat infüzyonla verildi. Levosimendan ve dobutamin tedavisinin aritmi üzerine etkilerini değerlendirmek üzere, tüm hastaların infüzyon öncesi 24 saat ve infüzyona başlandığında 24 saat olmak üzere iki kez 24 saatlik Holter kayıtları alındı. Holter kayıtlarının analizinde, 24 saatteki toplam ventrikül erken vurusu (VEV), ardışık-ikili VEV (Aİ-VEV) ve üç veya daha fazla ardışık VEV olarak tanımlanan ventrikül taşikardisi (VT) atağı sayısı değerlendirildi. Ventrikül taşikardisi 30 sn'den kısa süreli olduğunda süresiz (S-VT), 30 sn'den uzun süreli olduğunda sürekli VT atağı olarak kabul edildi. Supraventriküler aritmiler için 24 saatteki toplam supraventriküler erken atım (SVEV) sayısı ve paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) atağı sayısı değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (sürüm 13.0 for Windows) yazılımı kullanıldı. Kullanılan pozitif inotropik ajan tipine göre altgrup analizleri yapıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama±standart hata olarak verildi ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde, normallik testi, Student t-testi, Mann-Whitney U-testi, eşleştirilmiş t-testi, Wilcoxon t-testi, ki-kare testi kullanıldı. Levosimendan ve dobutaminin aritmi üzerine etkileri, infüzyon öncesi 24 saatlik aritmi sayılarının gruplararası karşılaştırılması, her bir aritmi tipinin infüzyon sırasında her bir grup içinde ortalama artışlarının belirlenmesi, infüzyon sırasında gözlenen aritmi ortalamalarının gruplararası karşılaştırılması ve her bir tedavi grubunda her bir aritmi tipinin ortalama artış yüzdelerinin gruplararası karşılaştırılması ile değerlendirildi. Aritmilerin ortalama değişim yüzdeleri, her bir olgu için [(ti - ai)/

Tablo 1. İnotropik tedavi gruplarının infüzyon öncesi klinik ve laboratuvar verileri

| | Levosimendan (n=25) | | | Dobutamin (n=25) | | | p |
|------------------------------|---------------------|-------|-------------|------------------|-------|-------------|--------------|
| | Sayı | Yüzde | Ort.±SS | Sayı | Yüzde | Ort.±SS | |
| Yaş | | | 67.5±11.5 | | | 69.0±10.0 | 0.620 |
| Cinsiyet | | | | | | | 0.114 |
| Erkek | 21 | 84.0 | | 15 | 60.0 | | |
| Kadın | 4 | 16.0 | | 10 | 40.0 | | |
| Boy (cm) | | | 168.3±7.5 | | | 167.6±8.7 | 0.782 |
| Kilo (kg) | | | 73.4±12.0 | | | 75.2±13.9 | 0.634 |
| Diyabet | 11 | 44.0 | | 16 | 64.0 | | 0.256 |
| Hipertansiyon | 9 | 36.0 | | 16 | 64.0 | | 0.089 |
| Sigara | 10 | 40.0 | | 1 | 4.0 | | 0.005 |
| Hiperlipidemi | 3 | 12.0 | | 7 | 28.0 | | 0.289 |
| Kalıtım | 5 | 20.0 | | 6 | 24.0 | | 1.0 |
| Hemoglobin (gr/dl) | | | 12.8±1.7 | | | 12.5±1.7 | 0.554 |
| Kreatinin (mgr/dl) | | | 1.3±0.5 | | | 1.3±0.5 | 0.946 |
| Sodyum (mgr/dl) | | | 137.7±4.6 | | | 136.4±7.2 | 0.419 |
| Potasyum (mgr/dl) | | | 4.6±0.5 | | | 4.8±0.6 | 0.147 |
| Ejeksiyon fraksiyonu (%) | | | 24.1±6.9 | | | 23.4±6.9 | 0.726 |
| 6 dakika yürüme mesafesi (m) | | | 227.8±145.3 | | | 152.0±110.0 | 0.106 |
| İlaç tedavisi | | | | | | | |
| ACE inhibitörü | 11 | 44.0 | | 12 | 48.0 | | 1.0 |
| Beta-bloker | 15 | 60.0 | | 19 | 76.0 | | 0.364 |
| Diüretik | 14 | 56.0 | | 14 | 56.0 | | 1.0 |
| Digoksin | 5 | 20.0 | | 7 | 28.0 | | 0.742 |

$ai] \times 100/n$ formülüne (t_i =infüzyon sonrası değer; a_i =bazal değer; n = olgu sayısı) göre hesaplanarak grup ortalamaları elde edildi.

BULGULAR

Pozitif inotropik tedavi gruplarının infüzyon öncesi klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterildi. Levosimendan ve dobutamin tedavi grupları arasında, sigara içen hasta sayısı dışında, klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar verileri açısından anlamlı fark yoktu.

İnotropik tedavi öncesi 24 saatlik Holter kayıtlarındaki ortalama kalp hızı, VEV, Aİ-VEV, SVEV sayıları ile PAF atağı sayısı açısından iki grup ara-

sında anlamlı fark görülmedi (Tablo 2). İnotropik tedavi öncesi S-VT atak sayısı levosimendan grubunda dobutamin grubundan anlamlı derecede daha fazlaydı (Tablo 2).

Levosimendan ve dobutamin infüzyonları ile ortalama kalp hızında anlamlı artış gözlenirken (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.001$), bu artış dobutamin grubunda daha fazla idi (Tablo 2). Yirmi dört saatlik infüzyon sırasındaki toplam VEV sayıları, infüzyon öncesi değerlere göre her iki grupta da anlamlı artış gösterdi (Tablo 2). İnfüzyon sonrasında Aİ-VEV sayısında her iki grupta da sayısal artma gözlenmesine karşın, bu artış sadece dobutamin grubunda anlamlı idi ($p<0.05$, Tablo 2). Hem levosimendan hem de dobutamin grup-

Tablo 2. Levosimendan ve dobutamin tedavisinin ventriküler ve supraventriküler aritmiler üzerine etkisi

| | Levosimendan infüzyonu | | | Dobutamin infüzyonu | | | p* |
|---------------------------------|------------------------|-------------|------------------|---------------------|------------|------------------|-------|
| | Öncesinde | Sırasında | p | Öncesinde | Sırasında | p | |
| 24 saatlik Holter kayıtları | | | | | | | |
| Kalp hızı (atım/dk) | 77.0±14.2 | 80.0±15.1 | 0.036 | 76.0±14.7 | 85.6±16.1 | <0.001 | 0.156 |
| Ventrikül erken vurusu (VEV) | 414±1214 | 606±1628 | <0.001 | 393±977 | 1000±2027 | <0.001 | 0.426 |
| Ardışık-ikili VEV | 1.2±4.1 | 2.3±7.4 | 0.093 | 2.2±7.5 | 9.4±23.0 | 0.012 | 0.098 |
| Supraventriküler erken vuru | 57.0±146.0 | 108.6±291.0 | 0.074 | 20.5±48.0 | 67.4±176.0 | 0.221 | 0.270 |
| Atak sayısı | | | | | | | |
| Paroksizmal atriyal fibrilasyon | 0.2±0.6 | 0.4±1.4 | 0.180 | 0 | 0 | – | |
| Süreksiz ventrikül taşikardisi | 0.6±1.2 | 0.8±3.5 | 0.596 | 0.04±0.2** | 0 | 0.317 | 0.644 |

*p: İnfüzyon sırasında levosimendan ve dobutamin gruplarındaki artış veya değişim yüzdelerinin karşılaştırılması.

**Levosimendan öncesi ile karşılaştırıldığında $p<0.05$.

larında 24 saatlik infüzyon sırasında SVEV sayısında artış olmakla birlikte, bu artışlar anlamlı değildi (Tablo 2). Dobutamin grubunda S-VT atak sayısında artış gözlenmezken, levosimendan grubunda S-VT atak sayısında gözlenen artış anlamlı bulunmadı (Tablo 2). Levosimendan grubunda infüzyon öncesindeki Holter kayıtlarında kısa süreli toplam dört adet PAF atağı vardı. Levosimendan infüzyonu sırasındaki Holter kayıtlarında ise PAF atağı sayısı 11'e çıktı. Dobutamin grubunda ise infüzyon öncesi ve sırasında PAF atağı gözlenmedi.

Levosimendan ve dobutamin grupları arasında, VEV artış yüzdesi (sırasıyla %55±224 ve %11±16, p=0.426), Aİ-VEV artış yüzdesi (%2±2.7 ve %12±9, p=0.098), SVEV artış yüzdesi (%3.4±5.8 ve %16±39, p=0.270), S-VT değişim yüzdesi (%0.4±2.8 ve %-2±0, p=0.644) ve toplam aritmi artışı yüzdesi (%41±190 ve %18±35.4, p=0.608) açısından anlamlı fark saptanmadı.

Levosimendan ve dobutamin infüzyonları sırasında, grupların 24 saatlik Holter kayıtlarında gözlenen kalp hızı, VEV, Aİ-VEV, SVEV ve S-VT ile PAF atağı sayıları arasında da anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). İki grupta da infüzyon öncesinde ve sırasında sürekli VT veya ventrikül fibrilasyonu (VF) gibi malign ventrikül aritmileri gözlenmedi.

İnfüzyon öncesi ve sonrasında grupların potasyum düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (levosimendan için sırasıyla 4.6±0.5 ve 4.6±0.4 mgr/dl, p=0.598; dobutamin için 4.8±0.6 ve 4.5±0.5 mgr/dl, p=0.081). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu iki tedavi grubunda da anlamlı artış gösterdi (levosimendan için sırasıyla %24.1±6.9 ve %27.5±7.7, p<0.001; dobutamin için %23.4±6.9 ve %27±7.2, p<0.001). Korelasyon analizinde, infüzyon öncesi ve sonrası potasyum düzeyleri veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile gruplarda gözlenen VEV, Aİ-VEV, SVEV ve S-VT artış yüzdeleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p>0.05).

TARTIŞMA

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği bulunan olgular kardiyak aritmiler ve ani ölüm açısından yüksek riskli grupta yer alırlar.^[6] Akut kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan pozitif inotropik ajanların aritmileri tetiklediği ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir.^[7] Günümüzde en sık kullanılan inotropik ajanlar beta-adrenerjik reseptör agonistleri dopamin ve dobutamin ile fosfodiesteraz inhibitörleri amrinon ve milrinondur. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri miyokardiyal beta-reseptörle-

ri uyararak, fosfodiesteraz inhibitörleri ise cAMP'yi parçalayan fosfodiesteraz III enzimini inhibe edip cAMP yıkımını azaltarak hücre içi cAMP düzeyini artırır. Hücre içi cAMP düzeyindeki artış, sitozolik kalsiyum konsantrasyonu artışıyla miyokart kasılmasında artışa neden olur. Ancak, hücre içi kalsiyum artışıyla artan kasılma daha fazla enerji ve oksijen tüketimini ortaya çıkarır. Ayrıca, hücre içi kalsiyum artışının kardiyotoksik ve aritmojenik olduğu kabul edilir. Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek re-entri ve depolarizasyon sonrası mekanizmalarla aritmileri tetikler.^[3,8] Artan aritmi sıklığı mortalitede artışa yol açar. Geleneksel inotropik ajanların söz konusu dezavantajları nedeniyle, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu değiştirmeden miyokart kasılmasını artıran kalsiyum duyarlılaştırıcı inotropik ajanlar ön plana çıkmıştır. Bunlardan biri olan levosimendanın miyokardın oksijen tüketimini artırmadığı ve proaritmik etki göstermediği bildirilmiştir.^[2,9-11]

Randomize klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak, levosimendanın güvenlik ve etkinliği ile ilgili olarak diğer inotropik ajanlardan çok daha fazla veri olduğu söylenebilir.^[9-14] Levosimendanla yapılan bazı çalışmaların sonuçları plasebo ile benzer aritmi sıklığına işaret ettiğinden, bu ilaç güvenli bir inotropik ajan olarak tanımlanmaktadır. Levosimendanın aritmojenik etkilerini değerlendiren plasebo kontrollü çalışmalar bulunmasına karşın, levosimendan ile dobutamini aritmojeniteleri açısından karşılaştıran veriler genellikle levosimendanın mortalite ve klinik etkinliğine ilişkin yapılan çalışmalar sırasında gözlenen aritmilerin analizlerine dayanmaktadır. Bizim çalışmamız ise, levosimendanın aritmi üzerine etkilerinin bir başka inotropik ajan olan dobutaminle 24 saatlik Holter veri analizine dayalı olarak karşılaştırıldığı ileriye dönük randomize bir çalışmadır.

Levosimendanın aritmik potansiyeline ilişkin yapılan plasebo kontrollü ilk kapsamlı çalışmada, Singh ve ark.^[4] sağlıklı gönüllüler ile kalp yetersizliği olgularında levosimendanın intrakardiyak elektrofizyolojik, elektrokardiyografik ve 24 saatlik Holter kayıtlarındaki aritmik etkilerini incelemişlerdir. İtrakardiyak elektrofizyolojik çalışmanın sonuçları, sol ventrikül fonksiyonları normal olan sağlıklı gönüllülerde levosimendanın atriyumun etkili refraktör periyodunu %12-16 ve ventrikülün etkili refraktör periyodunu %2-3 kısalttığını göstermiştir. Aynı çalışmanın elektrokardiyografik verileri, düşük dozlarda (0.05-0.2 mgr/kg/dk) pek etkilemese de, doz arttıkça (0.4-0.6 mgr/kg/dk) hem kalp hızının hem de düzel-

tilmiş QT süresinin arttığını göstermiştir.^[4] Ancak, aynı çalışmada, kalp yetersizliği bulunan olguların dahil edildiği 10 farklı çalışmanın Holter kayıtlarının değerlendirilmesinde, levosimendan ile plasebo arasında VEV, PAF, S-VT ve VF gelişimi açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir.^[4] Lilleberg ve ark.^[11] da intravenöz levosimendan verilen kalp yetersizliği hastalarında levosimendanın kardiyak aritmi oluşturma potansiyelini 10 farklı çalışmanın verilerinin meta-analizi ile değerlendirmişlerdir. Levosimendan (n=366) ve plasebo (n=142) infüzyonu sırasında olgulardan alınmış 24 saatlik EKG kayıtları karşılaştırılmış ve levosimendan ile plasebo grubu arasında AF (%12 ve %13), supraventriküler aritmi (%28 ve %30) veya VT (0.55±3.89 epizot/sa ve 0.20±1.08 epizot/sa) görülmesi açısından fark bulunmamıştır. Yazarlar, levosimendan uygulamasına bağlı *torsade de pointes* ve sürekli VT gözlenmediğini ve kalp hızı ile düzeltilmiş QT süresinde hafif artış olduğunu bildirmişlerdir.^[11]

Genel olarak levosimendan ve plasebo ile yapılan çalışmaların toplu analizine dayanan bu değerlendirmelerde, aritmi potansiyeli açısından levosimendanın standart tedaviden farksız olduğu görülmektedir. Ancak, sözkonusu meta-analizlere alınan çalışmalardaki hasta grupları ve levosimendan uygulama biçimleri farklılık göstermektedir. Bu çalışmaların bir kısmı NYHA II olan hasta gruplarını da kapsamaktadır. Meta-analize dahil olan çalışmalarda, sadece bolus uygulaması ve 6 saatlik infüzyondan 24 saatlik infüzyona kadar değişen uygulama protokolleri vardır. Bir başka deyişle, bunlar, aritmi oluşma şansı düşük hasta gruplarında ve aritmi oluşturma şansı düşük olan doz ve uygulama biçimleriyle yapılan çalışmalardır. Bizim çalışma grubumuz gibi ileri evre kalp yetersizliği hastalarını içeren hasta grubunda, klinik pratikte önerilen bolus ve infüzyon doz ve süreleri kullanılarak levosimendanın aritmik potansiyelinin değerlendirilmesi, gerçek aritmik etkinin ortaya konması açısından önemlidir. Nitekim Flevari ve ark.^[12] NYHA III-IV dekompanse kalp yetersizliği olan 45 hastayı 24 saatlik 0.1 mgr/kg/dk düşük doz levosimendan infüzyonu (n=30) ve plasebo grubuna (n=15) randomize ederek Holter ile izlemişler, levosimendan ile S-VT atak sayısının anlamlı arttığını, 24 saatlik VEV ve Aİ-VEV sayısında anlamlı olmasa da artış olduğunu bildirmişlerdir. Holter kayıtlarına dayanmasa da, RUSLAN çalışmasında, değişik dozlarda uygulanan levosimendan ile plasebo arasında VEV, SVEV ve AF gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir;^[9] ancak, sonradan yapılan

REVIVE II çalışmasında 12 mgr/kg bolusu takiben 0.2 mgr/kg/dk dozunda uygulanan levosimendan ile VT (%24.1 ve %16.9), VEV (%7.4 ve %0.2) ve AF (%8.4 ve %0.2) gelişim oranlarının plaseboya göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[5]

Levosimendan ve dobutamini, birincil sonlanım noktası olarak aritmojenik etkileri açısından karşılaştıran bir çalışma bulunmamasına karşın, her iki inotropik ajanı hemodinamik ve klinik etkinliği açısından karşılaştıran LIDO çalışmasında AF, VEV, VT ve VF gelişimi açısından levosimendan ve dobutamin arasında fark görülmemiştir.^[13] LIDO çalışmasında, kardiyak indeksi <2 olan ve kronik kalp yetersizliğinin ilerleme gösterdiği hastalarda nispeten düşük doz levosimendan (0.1 mgr/kg/dk) ve düşük doz dobutamin (5 mgr/kg/dk) infüzyon protokolü uygulanmıştır. Levosimendan ile dobutaminin karşılaştırıldığı en geniş mortalite çalışması olan SURVIVE çalışmasında NYHA IV kalp yetersizliği olan 1327 hasta incelenmiş ve 180 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite açısından iki inotropik rejim arasında fark bulunmamıştır.^[14] Aynı çalışmanın istenmeyen etkilere ait verileri incelendiğinde, AF ve VEV görülme oranlarının, sınırda anlamlılık taşısa da, levosimendan grubunda dobutamine göre daha yüksek olduğu (AF için sırasıyla %9.1 ve %6.1, p<0.05; VEV için %6.1 ve %3.6, p<0.05), VT ve VF gelişimi açısından ise iki inotropik rejim arasında fark olmadığı görülmektedir. SURVIVE çalışmasında infüzyon protokolleri levosimendan için 0.2 mgr/kg/dk, dobutamin için ise ortalama 5.6 mgr/kg/dk'dır. Ancak, gerek LIDO gerekse SURVIVE çalışmalarındaki aritmi değerlendirmeleri Holter kaydı verilerine dayanmamaktadır. Holter kayıtlarına dayalı çalışmamızın bulguları, genel olarak levosimendan ve dobutamin tedavisi sırasında ortaya çıkan aritmiler açısından iki inotropik ajan arasında fark bulunmadığını göstermekle birlikte, levosimendan tedavisiyle AF gelişim eğiliminin, dobutamin ile Aİ-VEV gelişim eğiliminin daha fazla olduğuna işaret etmektedir. SURVIVE ve REVIVE çalışmalarında gözlenildiği gibi, çalışmamızın bulgularının da levosimendan ile AF gelişim eğiliminde artışı desteklemesi, elektrofizyolojik çalışmalarda da gösterildiği gibi, levosimendanın atriyumun etkili refraktör periyodunu belirgin kısaltması etkisine dayandırılabilir. Ayrıca, düşük konsantrasyonlarda levosimendanın kalsiyum duyarlaştırıcı etkisinin ön planda olduğu; ancak, daha yüksek konsantrasyonlara çıkıldıkça, milrinon gibi fosfodiesteraz III enzimini inhibe ederek cAMP artışına neden olduğu bildirilmiştir.^[15,16] Benzer şe-

kilde, artan konsantrasyonlarda levosimendan ile impulse formasyonu ve iletinin kolaylaştığının, atriyal miyokart, atriyoventriküler düğüm ve ventriküler miyokartta etkili refraktör periyodların kısaltıldığının ve ventriküler monofazik aksiyon potansiyeli süresinin arttığıının gösterilmesi,^[17] levosimendanın terapötik sınırlarda kalan dozlarda da olsa aritmi potansiyeline sahip olduğuna işaret etmektedir.

Levosimendanın aktif metabolitinin infüzyona başlandıktan üç gün sonra zirve yapması nedeniyle dobutamine göre etkinliğinin 24 saatten daha uzun sürmesi,^[18] aritmik etkilerinin infüzyon sonrasında da devam edebileceğini gösterir. Bu açıdan bakıldığında, tedavilerin aritmi üzerine etkileri daha uzun süreli alınmış Holter kayıtları ile daha doğru bir şekilde değerlendirilebilir. Bu durumu çalışmamızın bir kısıtlaması olarak dikkate alarak, levosimendan ve dobutaminin sadece infüzyonları sırasında benzer aritmi potansiyeli sergilediğini vurgulamak istiyoruz.

Sonuç olarak, Holter kayıt değerlendirmesine dayalı çalışmamızın bulguları, levosimendan ve dobutamin tedavisinin, inotropik destek ihtiyacındaki akut dekompanse kalp yetersizliği olgu grubunda benzer aritmi potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir. Kalp yetersizliği bulunan hastalarda inotropik infüzyonu sırasında gözlenen aritmik olayların miktarını ya da ortaya çıkışını öngören faktörlerin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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;24 Suppl I: I16-I20.
5. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005: November 13-16, 2005, Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II. *Circulation* 2005;112: 3363.
6. Alonso JL, Martínez P, Vallverdú M, Cygankiewicz I, Pitzalis MV, Bayés Genís A, et al. Dynamics of ventricular repolarization in patients with dilated cardiomyopathy versus healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:121-8.
7. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1848-50.
8. 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.
9. Moiseyev VS, Pöder 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.
10. 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.
11. 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; 38:80-4.
12. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;98:1641-5.
13. 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.
14. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883-91.
15. Edes I, Kiss E, Kitada Y, Powers FM, Papp JG, Kranias EG, et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995;77:107-13.

16. Sato S, Talukder MA, Sugawara H, Sawada H, Endoh M. Effects of levosimendan on myocardial contractility and Ca²⁺ transients in aequorin-loaded right-ventricular papillary muscles and indo-1-loaded single ventricular cardiomyocytes of the rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30:1115-28.
17. Toivonen L, Viitasalo M, Sundberg S, Akkila J, Lehtonen L. Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotropic levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:664-9.
18. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:465-71.