

Kalp Yetersizliğinin Tedavisinde Amrinone: Dopamine ile Karşılaştırma

Uz. Dr. Zuhâl AYKAÇ, Prof. Dr. Ercüment KOPMAN,
Uz. Dr. Yıldırım SEYİTHANOĞLU, Uz. Dr. Aydın ÇAĞIL
İstanbul Göğüs, Kalp, Damar Cerrahisi Merkezi, Haydarpaşa, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada kalp yetersizliği olan sekiz hastada (NYHA sınıf 3-4) oksimetrik Swan-Ganz kateteri takılarak yeni bir inotropik ilaç amrinone (fosfodiesteraz III inhibitörü) ile dopaminin hemodinamik etkilerini inceledik ve bulguları karşılaştırdık. Dopamin ortalama arter basıncı (OAB), kalp hızı (KH), pulmoner arter basıncı (PAB), pulmoner kapiler uç basıncı (PkUB), pulmoner damar direnci (PVR), kalp indeksinde (KI) anlamlı artışlara neden olurken amrinone PAB, PkUB, sistemik damar direncinde (SVR) anlamlı düşmeye, KH, OAB, PVR'da anlamsız değişimlere yol açtı.

Anahtar kelimeler: Inotropik ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörü, amrinon, dopamin

Son yıllarda kalp yetersizliği olan hastalarda uygulanan cerrahi yöntemlerde önemli bir artış görülmektedir. Bunun nedenlerinden en önemlileri, kalp yetersizliği fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması, anestezi tekniğinin kalp yetersizliğini çok daha kolaylıkla tanıma ve tedavi etmedeki başarısızdır (Swan-Ganz kateteri vs). Bilindiği gibi kronik kalp yetersizliğinde birbirine bağlı iki ayrı problem rol oynamaktadır.

1. Santral faktör: Miyokardın kasılma gücünün depresyonu
2. Periferik faktör: Azalan kas gücünü kompanse etmeye çalışan periferik vazokonstriksiyon.

Şüphesiz, bu ikinci faktör zaten güçsüz olan kalp kasının yenmesi gereken direnci artırarak yetmezliği daha da artırır. O halde kronik kalp yetersizliğinde kullanılan ilaçlar:

XXIII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde sunulmuştur (Samsun, 1989).
Alındığı tarih: 3 Şubat 1990

1. İnotropik etkisi olmayan vazodilatatörler: Nitrogliserin, nitroprussid.
2. Miyokardın kasılmasını kuvvetlendirenler:
 - a) Na-K pompasını inhibe eden digital,
 - b) Sempatik sistem uyarıcıları. İsopterenol, adrenalin, dopamin, dobutamin,
 - c) Sempatik uyarı yapmadan hem periferik vazodilatasyon, hem de inotropik etkisi olan, oksijen tüketimini arttırmayan fosfodiesteraz inhibitörleridir.

Bu çalışmada fosfodiesteraz III inhibitörlerinden amrinone ile dopaminin hemodinamik karşılaştırmasını yapmaya çalıştık.

MATERYEL ve METOD

Geçirilmiş miyokard infarktüsü veya iskemik kardiyomiyopatiden dolayı yetersizliğe giren, PkUB>18 mmHg ve NYHA sınıf 3 olan 8 hastada, 24 saat hiç bir medikal tedavi uygulanmayarak amrinone (10 µg/kg/dk) ve dopamine (5 µg/kg/dk) birer gün arayla verildi. Hastalarla ilgili demografik bilgiler Tablo 1'de görülmüyor.

Her hastaya uyanırken ve yatar pozisyonda sağ inter-nal juguler venden 7F oksimetrik Swan-Ganz kateteri kondu. Bununla santral venöz (SVB), pulmoner arter (PAB), pulmoner kapiler uç (PkUB) basınçları, kalp debisi (KD), kalp indeksi (KI) sistemik damar direnci (SVR), pulmoner damar direnci (PVR), karışık venöz kan oksijen saturasyonu (SvO₂) tayin edildi. Sol radyal artere konan 20 no teflon kanülle sistolik (SAB), diastolik (DAB), ortalama (OAB) arter basınçları ölçüldü ve kan gazları kontrol edildi. Ayrıca saatlik idrar takibi yapıldı.

Kontrol değerleri (DI) alındıktan sonra 5 µg/kg/dk dozunda da dopamin damla sayıcı ile verilmeye başlandı. Yaklaşık bir saat içinde hemodinamik etkinliğin görülmesini takiben ölçümler tekrarlandı (DII) ve dopamin infüzyonuna son verildi. 24 saat sonra vücut ve ortam ısısı değişimleri, hastanın volüm durumu, emosyonel durum gibi pekçok faktörün hemodinamik para-

Tablo 1. Hastalarda tanı ve fonksiyonel sınıf

No	Yaş	Cins	Tanı	NYHA sınıfı
1	57	E	Eski MI +KKY	3
2	58	E	Kardiyomiyopati +KKY	2-3
3	63	K	Kardiyomiyopati +KKY	3-4
4	59	E	Eski MI +KKY	2
5	42	E	Eski MI +KKY	3
6	77	E	Kardiyomiyopati +KKY	3-4
7	60	K	Kardiyomiyopati +KKY	3
8	53	E	Eski MI +KKY	3

metreleri etkileyebileceği düşüncesiyle amrinone uygulanımına başlamadan önce tekrar kontrol değerleri (AI) alındı. Amrinone 0.75 µg/kg 2-3 dak. içinde IV. verildikten sonra 10 µg/kg/dk hızında infüzyon şeklinde devam edildi. Yaklaşık bir saat sonra ölçümler yenilendi (AII) ve infüzyona son verildi.

BULGULAR

Tablo 2 ve Şekil 1'de özetlendi.

OAB: Dopamin etkisiyle 77.6±6.7 den 86.5±9.2'ye yükseldi. % 11'lik bu artış anlamlıdır (p<0.01). Amrinon kullanımında ise 85.6±4.4'den 83.9±3.2'ye düştü. % 2'lik bu düşüş anlamlı değildir (p>0.05).

KH: Dopamin ile 90.2±4.2'den 95.6±5.8'e yükseldi. % 6'lık bu yükseliş anlamlıdır (p<0.01). Amrinon ile 99.5±6.3'den 100.2±4.4'e yükseldi. % 0.8'lik bu yükseliş anlamlı değildir (p>0.05).

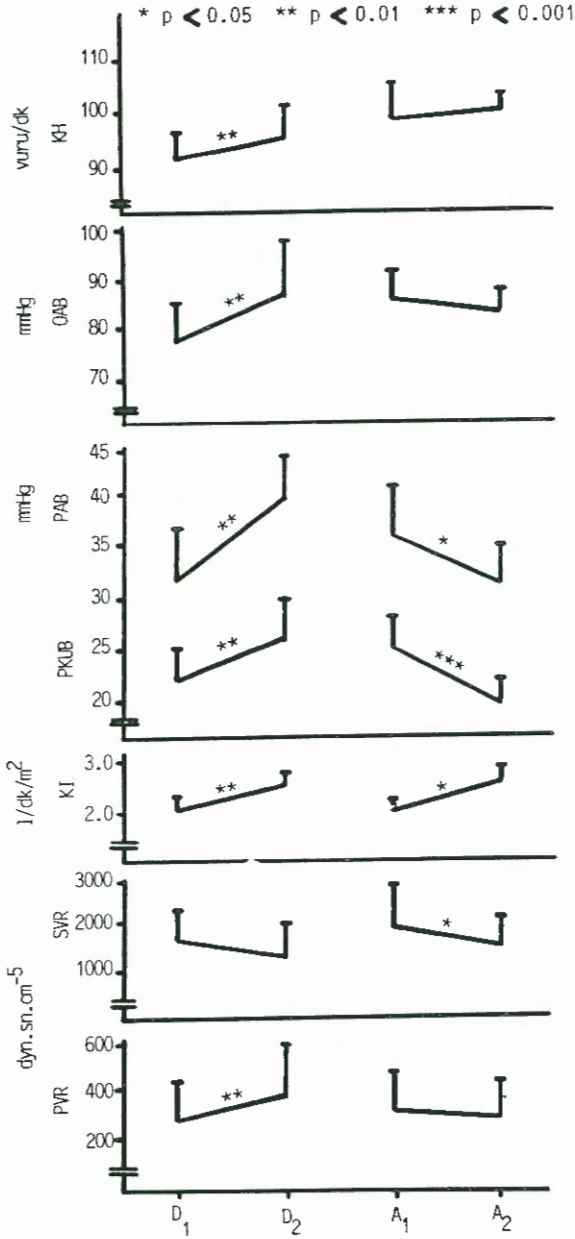
PAB: Dopamin ile 31.9±5.4'den 39.6±6.1'e yükseldi. % 24'lük bu yükseliş anlamlıdır (p<0.01). Amrinon ile 35.4±5.2'den 31.2±3.8'e düştü. % 10'lük bu düşüş anlamlıdır (p<0.05).

PkUB: Dopamin ile 22.2±3.0'den 26.7±4.0'e yükseldi. % 17'lik bu yükseliş anlamlıdır (p<0.01). Amrinon ile 25.7±2.9'dan 20.4±2.0'ye düştü. % 24'lük bu düşüş ileri derecede anlamlıdır (p<0.001).

Tablo 2. Dopamin ve amrinon'un hemodinamik etkilerinin istatistik değerlendirmesi

		D1	D2	A1	A2	D2-D1	A2-A1
KH	X :	90.2	95.6	99.5	100.2	5.4**	0.75 AD
	SD:	4.2	5.8	6.3	4.4	3.8	3.4
OAB	X :	77.6	86.5	85.6	83.9	8.9**	-1.75 AD
	SD:	6.7	9.2	4.4	3.2	5.1	4.1
PAB	X :	31.9	39.6	35.9	31.2	7.7**	-4.1*
	SD:	5.4	6.1	5.2	3.8	4.9	4.8
PkUB	X :	22.2	26.7	25.7	20.4	4.5**	-5.4***
	SD:	3.0	4.0	2.9	2.0	4.1	2.4
KI	X :	2.1	2.6	2.1	2.7	0.5**	0.5*
	SD:	0.5	0.5	0.6	0.7	0.4	0.4
SVR	X :	637.5	1390.5	1980.6	1532.1	-247.0	-448.5*
	SD:	629.5	538.5	749.9	593.6	656.6	514.4
PVR	X :	276.5	367.0	306.9	292.9	90.5**	-14.0 AD
	SD:	132.8	183.3	146.8	137.6	68.2	41.8

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05, AD= Anlamlı değil. x= ortalama değer, SD= standart sapma



KI: Dopamin ile 2.1 ± 0.5 'den 2.6 ± 0.5 'e yükseldi. % 26'lık bu yükseliş anlamlıdır ($p < 0.01$). Amrinon ile 2.1 ± 0.6 'dan 2.7 ± 0.7 'ye yükseldi. % 20'lik bu yükseliş anlamlıdır ($p < 0.02$).

SVR: Dopamin ile 1637.5 ± 629.5 'den 1390.5 ± 538.5 'e düştü. % 15'lik bu düşüş anlamlı değildir ($p > 0.05$). Amrinon ile 1980.6 ± 749.9 'dan 1532.1 ± 595.6 'ya düştü. % 32'lik bu düşüş anlamlıdır ($p < 0.05$).

PVR: Dopamin ile 276.5 ± 132.8 'den 367.0 ± 183.3 'e

yükseldi. % 33'lük bu yükseliş anlamlıdır ($p < 0.01$). Amrinon ile 306.9 ± 146.8 'den 292.9 ± 137.6 'ya düştü. % 4'lük bu düşüş anlamlı değildir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, Dopamin $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda kullanıldı. Dopamin KI'i ileri derecede anlamlı bir şekilde yükseltti, ancak aynı zamanda PkUB'da % 17'lik bir yükselmeye neden oldu. KH'da % 6'lık bir artış saptandı.

Loeb ve ark'nın ciddi sol kalp yetersizliği olan hastalarda tek başına dopamin ve dopamin-nitroglicerol kombinasyonu ile yaptıkları çalışmada (4) KI, tek başına dopaminle belirgin bir artış gösterirken PkUB ortalama % 25, KH'da ortalama % 15 yükseldi. Bu hastalara dopamin-nitroglicerol kombinasyonu uygulandığında KI daha az arttı, ancak PkUB % 7 düştü. KH'da % 5 yükseldi. Stemple ve ark (8) kronik konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda dopamin ve dopamin-nitroprussid kombinasyonunu karşılaştırdılar. Nitroprussid ile dopamin, tek başına dopamin-den kalp veriminde daha fazla artış ve sol ventrikül dolum basıncında azalma sağladı.

Çalışmamızda dopamin ile PVR kontrol değerine göre % 33'lük bir artış gösterdi. Dopaminin pulmoner damar direnci üzerindeki etkisi tam açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte Beregovitch ve ark. (2) çalışmalarında $1-10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlarında konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda pulmoner direnci değiştirmedikleri, Polumbo ve arkadaşlarının çalışmalarında (6) ise koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopati hastalarda pulmoner damar direncinde artışa yol açtığı bildirildi.

Amrinon için tavsiye edilen dozlar $0.75-3 \text{ mg}/\text{kg}$ bolus şeklinde yükleme dozunu takiben $5-10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'lık infüzyon şeklindedir (7). Çalışmamızda $0.75 \text{ mg}/\text{kg}$ bolusu takiben $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon hızında kullandık. Amrinone uyguladığımızda OAB, KH ve PVR'da istatistiki anlam ifade etmeyen değişimler olurken SVR'da % 32, PAB'da % 10, PKUB'da % 24 oranlarında düşme, KI'de % 20'lik artma saptandı. Yapılan çalışmalarda da $5-10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlarında OAB, KH'da anlamlı değişiklik saptanmamış, SVR'da % 29, PkUB'da % 29 azalma, KI'da % 28 artma saptanmıştır (1,7).

Amrinon'dan önce ve dopaminden önceki durumlar ele alınca (ki arada 24 saat fark vardı) hastaların bazı parametrelerinde özellikle KH, SVR ve OAB'da fark oluşmuş bulunuyor. Amrinon etkisi hakkında tereddüt yaratabilecek, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bu fark ısı, ağrı, emosyonel durum, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesi gibi çeşitli faktörlerdeki değişimlere bağlı olabilir.

Fosfodiesteraz inhibitörleri (amrinone, milrinone, enoximone) yetersiz kalbin performansında miyokardın oksijen tüketimini arttırmaksızın düzelmeye yol açarlar. Bunda periferik arteriolar vazodilatasyon sonucu sol ventrikül sistolik duvar geriliminin azalması etkilidir. Bu etki inotropik etkinin neden olacağı miyokardiyal oksijen tüketimi artışı dengeler. Dopamin gibi katekolamin tipi ilaçlarla karşılaştırınca aynı inotropik etkiyi sağlayan dozlarda arteriolar vazodilatasyon daha fazla olduğundan miyokardiyal oksijen tüketimi yaklaşık % 30 dan daha az olur. Fosfodiesteraz inhibitörleri ile katekolaminler arasındaki bu fark özellikle konjestif kalp yetersizliği nedeniyle koroner kan akım rezervi sınırlı olan hastalarda önemlidir (1).

Araştırma grubumuzdaki hastalarda gerek dopamin, gerek amrinone ile ritm ve ileti problemi gözlenmemekle birlikte, amrinon, dopamin, dobutamin, isoproterenol AV düğümde iletiyi kolaylaştırır. Aritmojenik potansiyelleri vardır. Bu ilaçlar otomatiziteyi artırır, reentriyi kolaylaştırır ve trigger aktivitesini uyarırlar. İlaçların arttırdığı aritmilerin sıklığı özellikle elektrolit ve pH değişikliğine yol açan diüretik kullanımı ile, digital kullanımı ile, ilaç etkileşmeleriyle, ilaçların metabolik yıkımlarının konjestif kalp yetersizliğinde yavaşlaması nedeniyle artar (5).

Sonuç olarak, konjestif kalp yetersizliği olan hastaların miyokardları, önemli yapısal ve moleküler değişiklikler kalbin fonksiyonlarında değişikliğe yol açtığından, normal değildir. Miyokard mekanik gereksinimleri karşılayacak yeterli kimyasal enerjiyi

karşılayamaz. Dolayısıyla kalp yetersizliğinin tedavisinde enerji açığı dikkat edilmesi gereken noktalardan biridir. Örneğin inotropik stimülasyon enerji tüketimini arttıracığından miyokard hücrelerinin harabiyetine yol açar. Buna karşılık kronik yüklenmiş kalpte, miyokardiyal kontraktilitede azalma, miyokardiyal enerji tüketimini azaltır. Bundan dolayı kalp yetersizliğinde tedavinin önemli amaçlarından biri yetersiz kalbin yükünü hafifleterek enerji tüketimini azaltmaktır. Bu amaçla fosfodiesteraz inhibitörleri henüz üzerinde klinik çalışmalar devam etmekte olan yeni bir ilaç grubu olmasına rağmen, daha avantajlı görünmektedir. Sıklıkla kullanılan dopaminin vazodilatatör bir ilaçla kombinasyonu ise, miyokard duvar gerginliğini ve oksijen tüketimini azaltarak daha düşük dolum basınçları ve daha yüksek kalp debisi sağlayabilir kanaatindeyiz. İlaveten dopaminin daha düşük dozlarda kullanılmasını sağlayarak yüksek dozların getirdiği iskemi, taşikardi, disritmi risklerini azaltır (3).

KAYNAKLAR

1. Baim DS: Effect of phosphodiesterase inhibition on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow. *Am J Cardiol* 63:23A, 1989
2. Beregovich J, Bianchi C, Rubler S, et al: Dose related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure. *Am Heart J* 87:550, 1974
3. Katz AM: The myocardium in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 63:12A, 1989
4. Loeb HS: Acute hemodynamic effects of dopamine and nitroglycerin in patients with low output cardiac failure. *Circ Shock* 3:55, 1976
5. Naccarelli GV, Goldstein RA: Electrophysiology of phosphodiesterase inhibitors. *Am J Cardiol* 63:35A, 1989
6. Polumbo RA, Harrison DC: Response of the pulmonary circulation to dopamine infusion in man. *Circulation (Supp 2)* 46:220, 1972
7. Silver PJ: Biochemical aspects of inhibition of cardiovascular low c-AMP phosphodiesterase. *Am J Cardiol* 63:2A, 1989
8. Stemple DR, Kleiman JH, Harrison DC: Combined nitroprusside-dopamine therapy in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 42:267, 1978