

**T. C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DEKOMPANSE KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE  
LEVOSİMENDAN'IN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN  
DOBUTAMİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. HİDAYET KAYANÇİÇEK**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. ILGIN KARACA**

**ELAZIĞ-2007**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Erkin OĞUR  
Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İ. Nadi ARSLAN  
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ilgın KARACA  
Danışman

### Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ilgın KARACA'ya, eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım; başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nadi ARSLAN olmak üzere Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Yrd. Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY, Yrd. Doç. Dr. Mustafa YAVUZKIR, Yrd. Doç. Dr. M. Necati DAĞLI'ya, asistanlık eğitimim esnasında beraber çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji Kliniği, kateter ve ekokardiyografi laboratuvarında görevli hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

# İÇİNDEKİLER

Konu	Sayfa No
1. Özet	1
2. Abstract	2
3. Giriş	3
3.1 Konjestif kalp yetersizliği	4
3.1.1. Tanım	4
3.1.2. Önemi	4
3.1.2 Sınıflama şekilleri	4
3.1.4. Etiyoloji	5
3.1.5. Fizyopatoloji	7
3.1.6. Klinik	11
3.1.7. Klinik değerlendirme	12
3.1.7. 1. Hastaların saptanması	12
3.1.7. 2. KY'nin sebebi olan yapısal anormalliğin belirlenmesi	12
3.1.8. Fizik muayene	15
3.1.9. Laboratuvar bulguları	17
3.1.10. Tedavi	20
3.1.10.1. Tedavinin amaçları	20
3.1.10.2. Semptomatik tedavi	20
3.1.10.2.1. Nonfarmakolojik tedavi	20
3.1.10.2.2. Farmakolojik tedavi	21
3.1.10.2.2.1. Diüretikler	21
3.1.10.2.2.2. Vazodilatörler	22
3.1.10.2.2.3. Digitalerler	22
3.1.10.3. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda sağkalım üzerine etkisi gösterilmiş tedavi	24
3.1.10.3.1. Nonfarmakolojik tedavi	24
3.1.10.3.2. Farmakolojik tedavi	24
3.1.10.3.2.1. ACE inhibitörleri	24
3.1.10.3.2.2. Beta-blokerler	28
3.1.10.3.2.3. Aldosteron antagonistleri	31
3.1.10.3.2.4. Anjiyotensin reseptör antagonistleri	32
3.1.10.3.2.5. Hidralazin ve izosorbid dinitrat	34

3.1.10.4. Refrakter son dönem kalp yetersizliğinde tedavi.....	35
3.1.10.5. Kalp yetersizliğinde antiaritmik tedavi.....	37
3.1.10.5.1. Supraventriküler aritmiler.....	37
3.1.10.5.2. Ventriküler aritmiler.....	39
3.2. Pozitif inotropik ajanlar ve levosimendan.....	39
3.2.1. Pozitif inotropik ilaçlar.....	39
3.2.1.1. Dobutamin.....	41
3.2.2. Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar .....	42
3.2.2.1. Yeni bir inotropik ajan: Levosimendan.....	43
3.2.2.2. Levosimendan ile yapılan klinik çalışmalar.....	44
4. Gereç ve yöntem.....	47
4.1. Hasta grubu.....	47
4.2. Elektrokardiyografi ölçümleri.....	47
4.3. Transtorasik ekokardiyografi ölçümleri.....	48
4.4. Levosimendan infüzyonu.....	48
4.5. Dobutamin infüzyonu.....	48
4.6. Yan etki değerlendirmesi.....	48
4.7. Kan ölçümleri.....	49
4.8. İstatistiksel değerlendirme.....	49
5. Bulgular.....	50
6.1 Ekokardiyografik parametrelerde değişim.....	53
6.2 Ekokardiyografik diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi.....	55
6.3 Yan etki değerlendirilmesi.....	56
6. Tartışma.....	58
7. Kaynaklar.....	62

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Şekil 1</b> Frank-Starling Yasası.....	7
<b>Şekil 2</b> Artyükün debiye etkisi.....	8
<b>Şekil 3</b> Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası BNP değerlerinin karşılaştırılması.....	52
<b>Şekil 4</b> Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası sistolik fonksiyon ölçüm parametrelerindeki değişimin karşılaştırılması.....	53
<b>Şekil 5</b> Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası CI değerlerinin karşılaştırılması.....	54
<b>Şekil 6</b> Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası E/A değerlerinin karşılaştırılması.....	55
<b>Şekil 7</b> Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası DT ve IVRT değerlerinin karşılaştırılması.....	56

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1</b>	Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler..... 6
<b>Tablo 2</b>	Sol kalp yetersizliğinin klinik bulguları..... 12
<b>Tablo 3</b>	AHA/ACC Kılavuzunda kalp yetersizliği olan hastaların endikasyonları..... 13
<b>Tablo 4</b>	Kalp yetersizliğinin evreleri..... 14
<b>Tablo 5</b>	NYHA Fonksiyonel Sınıflaması..... 14
<b>Tablo 6</b>	Spesifik aktivite skalasına göre kalp yetersizliğinin değerlendirilmesi..... 15
<b>Tablo 7</b>	Kalp yetersizliğini düşündüren fizik muayene bulguları ..... 16
<b>Tablo 8</b>	Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri..... 18
<b>Tablo 9</b>	Akut ve kronik kalp yetersizliğinin ayırımı..... 19
<b>Tablo 10</b>	Kalp yetersizliğinin presipitan faktörleri..... 19
<b>Tablo 11</b>	ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen ACE inhibitörleri ve dozları..... 27
<b>Tablo 12</b>	ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen Beta-bloker ve dozları..... 31
<b>Tablo 13</b>	ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen Aldosteron antagonistleri ve dozları..... 32
<b>Tablo 14</b>	ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen anjiyotensin reseptör antagonistleri ve dozları..... 33
<b>Tablo 15</b>	ACC/AHA klavuzunda sistolik sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliğinin farmakolojik tedavisi..... 35
<b>Tablo 16</b>	Tedavi öncesi hastaların bazal karakteristikleri..... 50
<b>Tablo 17</b>	Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 5. gün NYHA sınıflaması..... 51
<b>Tablo 18</b>	Grupların idrar çıkımı, kalp hızı, kan basıncı, BNP, hemotolojik ve biyokimyasal parametre ölçüm değerleri..... 51
<b>Tablo 19</b>	Levosimendan ve dobutamin gruplarında sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki ekokardiyografik değişimler..... 52
<b>Tablo 20</b>	Gruplarda görülen yan etkiler..... 57

## KISALTMALAR

<b>KY</b>	Kalp yetersizliği
<b>PDE III</b>	Fosfodiesteraz III
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>KMP</b>	Kardiyomiyopati
<b>MI</b>	Miyokard infarktüsü
<b>EF</b>	Ejeksiyon fraksiyonu
<b>FS</b>	Fraksiyonel kısalma (shorting)
<b>E/A</b>	Mitral kapaktaki E velositesi / A velositesi
<b>DT</b>	Deselerasyon zamanı
<b>İVRT</b>	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>AF</b>	Atrial fibrilasyon
<b>JVD</b>	Juguler venöz dolgunluk
<b>RNV</b>	Radionüklid ventrikülografi
<b>SV</b>	Sol ventrikül
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>İE</b>	İnfektif endokardit
<b>BNP</b>	Brain (beyin) natriüretik peptid
<b>ANP</b>	Atriyal natriüretik peptid
<b>CABG</b>	Koroner arter by pass cerrahi
<b>İV</b>	İntravenöz
<b>ACE</b>	Anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim
<b>RAS</b>	Renin anjiyotensin sistemi
<b>ARB</b>	Anjiyotensin reseptör blokeri
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>CO</b>	Kardiyak output
<b>CI</b>	Kardiyak index
<b>AST</b>	Apartat amino transferaz
<b>ALT</b>	Alanin amino transferaz



## 1. ÖZET

Levosimendan dekompanze kalp yetersizlikli hastalarda semptomatik, hemodinamik ve sağkalım üzerine faydalı etkileri olan, inotropik ve vazodilatör etkili güçlü bir kalsiyum duyarlılaştırıcıdır. Dobutamin ise hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak pozitif inotropik etki gösterirken aritmojenik zemin hazırlaması ve uzun dönemde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş bir beta adrenerjik ajandır. Bu çalışmada dekompanze kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda levosimendanın etkinlik ve güvenirliliğini dobutamin ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Kliniğimizde levosimendan tedavisi verilen 30 hasta (yaş ortalaması  $67,2\pm 9,8$  yıl,  $n=19$  erkek) ve dobutamin tedavisi verilen 30 hasta (yaş ortalaması  $68,1\pm 9,0$  yıl,  $n=20$  erkek) olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Levosimendan grubu hastalara, 10 dk süreyle 6 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0.1 mcg/kg/dk idame dozundan 24 saatlik infüzyon yapıldı. Dobutamin grubu hastalara da, yükleme dozu yapılmadan 6 mcg/kg/dk dozunda 48 saatlik infüzyon yapıldı. Tedavi bitiminde her iki grupta “New York Heart Association (NYHA)”ya göre fonksiyonel sınıf değerlendirilmesi, sistolik ve diyastolik fonksiyonların ekokardiografik bulguları, biyokimyasal parametreler ve tedaviye bağlı yan etkiler değerlendirildi.

Tedavi sonrası fonksiyonel kapasitenin tedavi öncesine göre levosimendan lehine belirgin olarak düzeldiği tespit edildi [Levosimendan grubunda NYHA fonksiyonel kapasite sınıf  $3,5\pm 0,5$ 'den sınıf  $2,3\pm 0,5$ 'e ( $p<0,05$ ), dobutamin grubunda ise sınıf  $3,4\pm 0,5$ 'den sınıf  $2,6\pm 0,6$ 'ya ( $p<0,05$ )]. Sistolik fonksiyonlar üzerine levosimendanın dobutamine göre daha fazla düzelmeye sağladığı saptandı [Tedavi öncesine göre levosimendan grubunda sol ventrikül EF'nda % 30, dobutamin grubunda ise % 17 artış izlenirken ( $p<0,05$ ), kardiyak indeksde (CI) sırasıyla % 38 ve % 15 oranında artış izlendi ( $p<0,05$ )]. Levosimendan ve dobutaminin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine belirgin bir etki göstermediği saptandı. Levosimendan grubunda daha az oranda yan etki görüldü. Levosimendan grubunda en sık baş ağrısı (%6,6) ve hipotansiyon (%13,3) görülürken dobutamin grubunda %13,3 oranında VPS ve %13,3 oranında taşikardi görüldü.

Levosimendan tedavisi dekompanze KY olan hastalarda dobutamine göre daha etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Devam eden daha kapsamlı çalışmalarla faydaları doğrulanırsa levosimendan dekompanse KY'nin tedavisinde daha fazla yer edinebilir.

**Anahtar kelimeler:** Dekompanse kalp yetersizliği, levosimendan, dobutamin.

## 2. ABSTRACT

### THE COMPARISON OF EFFECT AND SAFETY OF LEVOSIMENDAN WITH DOBUTAMINE IN DECOMPENSATED HEART FAILURE

Levosimendan is a strong calcium sensitiser with inotropic and vasodilatory effects and have positive effects on symptoms, haemodynamic parameters and mortality in decompensated heart failure. Dobutamine is a beta adrenergic agent which shows its inotropic effect by increasing the intracellular calcium concentration and this causes arrhythmia and long term mortality increase. In this study, we aimed to compare the effectiveness and safety of levosimendan with dobutamine in decompensated heart failure.

A total of 60 decompensated heart failure patients (30 of them treated by levosimendan, mean age  $67,2 \pm 9,8$  years, n=19 male, 30 of them treated by dobutamine, mean age  $68,1 \pm 9,0$  years, n=20 male ) were included to study. Levosimendan was given 6 mcg/kg loading dose for 10 minutes then 0.1 mcg/kg/min maintenance infusion for 24 hours. Dobutamine was infused 6 mcg/kg/min for 48 hours without any loading dose. “New York Heart Association (NYHA)” functional capacity, echocardiographic assessment of systolic and diastolic parameters, biochemical markers and adverse events were evaluated in both groups at the end of the treatment.

Functional capacity was significantly improved in favour of levosimendan ( $p < 0,05$ ) [ NYHA class was changed from  $3,5 \pm 0,5$  to  $2,3 \pm 0,5$  in levosimendan group ( $p < 0,05$ ), from  $3,4 \pm 0,5$  to  $2,6 \pm 0,6$  in dobutamine group ( $p < 0,05$ )]. It was found that levosimendan had higher effect on systolic parameters than dobutamine [a 30 % increase in EF in levosimendan group, 17 % in dobutamine group ( $p < 0,05$ ), 38 % and 15 % increase in cardiac index respectively ( $p < 0,05$ )]. Both drugs were not any significant effect on diastolic functions. Adverse events were lower in levosimendan group. The most commonly observed adverse events were headache (6.6 %) and hypotension (13.3 %) in levosimendan group whereas VPS (13.3 %) and tachycardia (13.3 %) in dobutamine group.

We think that levosimendan is more effective and safer than dobutamin in decompensated heart failure. And if these findings would supported by ungoing large scale study, levosimendan will take large place in decompensated heart failure treatment.

**Key words:** Decompensated heart failure, levosimendan, dobutamine.

### 3. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), kalp fonksiyonlarının akut yada kronik bozulmasına bağlı olarak gelişen semptomlar kompleksidir. Kardiyak atım hacminin dokuların metabolik ihtiyacını karşılayamayacak seviyede azalması, kalp yetersizliği semptomların oluşumuna neden olur. KY, sıklıkla değişik kardiyak hastalıkların seyrinde, son evrede ortaya çıkar ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilir.

K yetersizliğinin prevalansı, Avrupa ve Kuzey Amerika'yı da içeren birçok ülkede yaklaşık % 2 oranında bildirilmiştir ve bu oran ileri yaşlarda daha da artmaktadır (1). Bir yılda, 1 milyon kişilik bir popülasyonda 3000 ile 5000 arasında yeni tanı konulmakta ve bütün tıbbi başvuruların %20'lik kısmını KY oluşturmaktadır (1). KY'nin ilerlemesi, yaşam kalitesinin azalması, tekrar hastaneye yatışların, morbidite ve mortalitenin artışı ile birliktedir. KY hastalarının %40'ı son 1 yıl içinde hastaneye yatmaktadır ve bunların önemli bir kısmı akut dekompanzasyona bağlıdır. Tedavideki gelişmelere rağmen 5 yıllık mortalite %60'a yakındır ve bu oran çoğu malignitenin mortalitesinden daha yüksektir (2). Ortalama insan ömrünün uzaması ve kalp hastalıklarının tedavisindeki gelişmeler, kardiyak hastalıkların seyrinde son evre olarak kabul edilen kalp yetersizliği insidansında artışa neden olmuştur (3,4). Neden olduğu mortalite ve morbiditenin yanı sıra sağlık harcamalarını arttırmasıyla ülke ekonomileri için önemli bir mali yük oluşturan sürekli takip ve ilaç kullanımıyla, hastanede yatarak tedavi gerekliliği bu hasta popülasyonda oldukça sıktır.

KY'nin dekompanzasyonunda tedavi diüretik, nitrat ve pozitif inotropları içeren yoğun intravenöz tedaviden oluşur. Bugüne kadar sıklıkla kullanılan inotropik ajanlar [beta agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleri (PDE III inh.)] semptomları ve morbiditeyi azaltmalarına rağmen önemli dezavantajlara sahiptirler ve en önemlisi mortaliteyi arttırmışlardır (5,6). Bu nedenle dekompanse KY tedavisinde, ideal bir inotrop ajan arayışı halen devam etmektedir. Yakın zamanda kullanıma giren ve kalsiyum duyarlaştırıcı bir inotropik ajan olan levosimendanın diğer inotropik ajanlara göre daha etkili ve güvenilir bir tedavi olduğu öne sürülmüştür. Levosimendanın dekompanse KY'de etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili bilgiler temel olarak 103 hastaya levosimendan verildiği ve dobutamin ile karşılaştırıldığı Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) çalışmasına dayanmaktadır (7). Ancak tüm dünyada ve ülkemizde bu ajanla ilgili henüz yeterli deneyim ve bilgi birikimi mevcut değildir. Bu çalışmada, dekompanse KY hastalarında, levosimendan tedavisinin dobutamin tedavisi ile karşılaştırılarak hastane içi semptomlar üzerine etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

### **3.1. KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ**

#### **3.1.1. Tanım**

Volüm yüklenmesi ve doku perfüzyon yetersizliğinin semptom ve bulguları ile karakterize, nörohormonal aktivasyonun eşlik ettiği kompleks bir sendrom olan kalp yetersizliği, yalnızca hemodinamik paradigma ile açıklanabilecek basit bir pompa yetersizliği değil, progresyonu önlenemez biyolojik bir bozukluktur. Daha spesifik bir terim olan KY, dolaşım yetmezliği ile bire bir aynı değildir. Kalp yetersizliği, dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamada kardiyovasküler sistemin yetersiz kalması olarak tanımlanan dolaşım yetersizliğinin bir alt ögesidir (8).

#### **3.1.2. Konjestif Kalp Yetersizliğinin Önemi**

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun sonucu olan kronik KY morbidite ve mortalitenin en başta gelen sebeplerinden biridir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansif kardiyovasküler hastalıkların mortalitelerinde progressif azalmaya karşın, KY insidans ve prevalansı yaşlanmayla orantılı olarak artmaktadır. KY prevalansının artmasının başlıca sebepleri; yaşlı nüfusun artması, kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi sayesinde yaşam süresinin uzamasıdır. Yaş, erkek cinsiyet ve ırk KY için önemli 3 demografik risk faktörüdür. Elli yaş altında % 1 olan KY sıklığı, 65 yaş üstünde %10'a, 80 yaş üstünde %15'e ulaşmaktadır.

Amerikan Kalp Cemiyeti, ABD'de 4.6 milyon hastanın KY tanısı aldığını ve her yıl 550.000 yeni tanı konduğunu bildirmektedir (9). KY insidansı Avrupa popülasyonunda tüm yetişkinlerde %0.4-2, 65 üstü yaş grubunda ise %6-10'dur. Kalp yetersizliği yaşlı hastalarda hastaneye yatışların en sık sebebidir ve bütün yatışların %5-10'undan sorumludur. Kalp yetersizliği tanısı alan hastaların yarısı 4 yıl içinde, ileri KY olanların %50'den fazlası 1 yıl içinde ölmektedir (10). Framingham Kalp Çalışması KY klinik semptomları gelişen erkek hastaların %62'sinin semptomların başlamasından sonra 5 yıl içinde öldüğünü göstermiştir. Bu oranlar birçok kanser türü ile benzerdir (11).

#### **3.1.3. Kalp Yetersizliğinin Sınıflama Şekilleri**

**Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği:** Kalp yetersizliğinin nedeni, kalbin yetersiz doluşu ve/veya kontraksiyon bozukluğu ya da yetersiz boşalması olabilir. Kalbin doluş yetersizliği nedeniyle kanı pompalayamaması diyastolik KY'ni, kontraksiyon bozukluğu veya boşalma yetersizliği nedeniyle kanı perifere pompalayamaması sistolik KY'ni ifade eder. Diyastolik disfonksiyon ise özellikle hipertansiyon öyküsü olan yaşlı hastalarda siktir. Kadınlarda daha fazladır. Kalp yetersizliği semptomları olan ve sol ventrikül

ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 40'ın üstünde bulunan hastalarda pulmoner konjesyon varlığında diyastolik disfonksiyon vardır. Diyastolik KY'nin en yaygın sebepleri akut ve şiddetli HT veya koroner iskemi, restriktif veya KMP, kapak hastalıkları, bradiaritmi veya taşiaritmilerdir (12).

**Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği:** Kalp yetersizliği olgularının çoğunda düşük debi ve buna bağlı periferik hipoperfüzyon bulguları (soğukluk, solukluk, oligüri, nabız basıncında düşme gibi) vardır. Buna karşılık, hiperkinetik dolaşım ile ilişkili durumlarda (anemi, hipertiroidi, gebelik, Paget hastalığı, arterovenöz fistül gibi) seyrekte olsa yüksek debili KY oluşabilir (13).

**Öne Doğru ve Geriye Doğru Kalp Yetersizliği:** Kalp debisinin azalması sonucu organ perfüzyonunun bozulması öne doğru KY, ventriküllerin diyastolik doluş basınçlarının artmasıyla sistemik ve pulmoner venöz konjesyon gelişmesi geriye doğru KY'ni gösterir. Sol KY geriye doğru basınç artışı ile sağ KY gelişmesine yol açar. Çoğunlukla her iki durum da bir arada bulunur (13).

**Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği:** KY esas olarak sol kalp, sağ kalp veya her ikisinden kaynaklanabilir; ancak en sık olarak sol KY ile karşılaşılır. Akut başlayan KY çoğunlukla tek ventriküle sınırlı iken, kronik KY çoğunlukla sol kalpte başlar ve zamanla biventriküler yetmezlik ortaya çıkar. Sağ KY'nin en sık sebebi de sol KY'dir. İzole sağ KY majör pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon veya pulmoner stenoza bağlı olarak ortaya çıkabilir. Konjesyon esas olarak pulmoner venlerde ise sol, sistemik venlerde ise sağ yetersizlik ön plandadır (14).

**Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği:** Altta yatan durumlara bağlı olarak KY'nin hızlı bir şekilde ortaya çıkması akut KY olarak adlandırılır. Etkilenen ventriküle boşalan venöz yatağın akut konjesyonu ile birlikte ani kardiyak dekompanasyon, kardiyak debide ani azalma, yetersiz organ perfüzyonu ve semptomların akut olarak başlaması söz konusudur. Akut sol KY'nde pulmoner ödeme bağlı şiddetli dispne; kronik KY'nde ise adaptif mekanizmaların tedrici aktivasyonu ve kardiyak hipertrofi vardır (13,14).

### 3.1.4. Etiyoloji

Kalp yetersizliği etiyolojisi, presipitan faktörler ve diğer hastalıkların varlığı takip ve tedavi açısından önemlidir ve tüm hastalarda araştırılmalıdır. Kronik KY miyokardiyal disfonksiyon, aritmi, kapak hastalıkları, perikard hastalıkları veya ritm bozukluklarına bağlı olabilir. Akut sol KY'nin en yaygın sebebi akut MI'dür. Son 50 yılda KY'nin etiyolojik nedenlerinde önemli değişiklikler olmuştur. Framingham popülasyonunun

takibi, KY vakalarının 1950'lerde % 22'sinin, 1980'lerde ise % 67'sinin KAH'na bağlı olduğunu göstermiştir (15). Eskiden tıbbi ve cerrahi olanakların yetersizliği nedeniyle daha çok romatizmal, hipertansif ve onarılmamış konjenital anomaliler KY nedeni iken, günümüzde KY'nin en önemli sebepleri olarak KAH ve noniskemik KMP'ler öne çıkmıştır. Az gelişmiş ülkelerde hala sık rastlanan romatizmal kapak hastalıkları gelişmiş ülkelerde çok azalmıştır. MI sonucunda oluşan adale kaybına bağlı kontraktıl fonksiyon kaybı KY'nin en yaygın sebebidir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu her 3 hastadan 2'sinde altta KAH vardır. Bir çalışmada 1861 hastanın değerlendirilmesinde, etiyojide KAH %50, idiyopatik dilate KMP % 18, HT % 4, valvuler kalp hastalığı % 4 oranında bildirilmiştir (16).

Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler

---

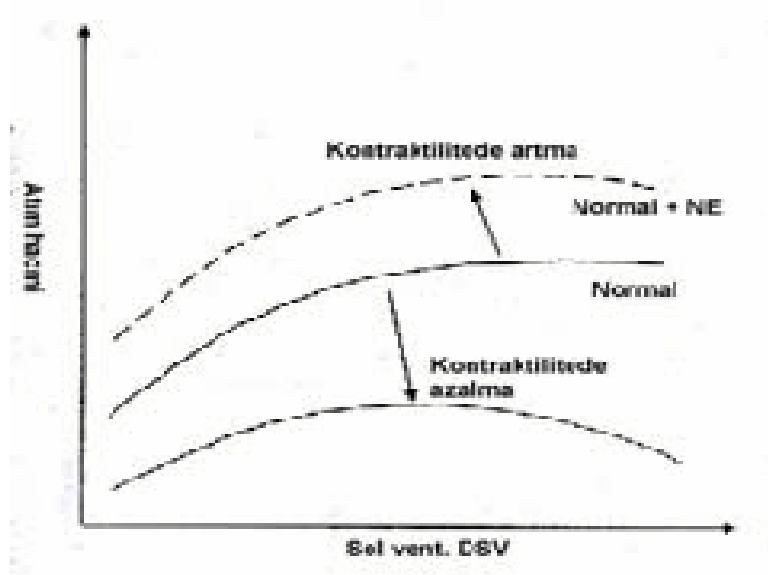
<b>Miyokard hasarı ile kalp yetersizliği yapanlar:</b>
İskemik kalp hastalığı
Kardiyomiyopatiler
Miyokardit
Ventrikül yüklenmesi:
Basınç yüklenmesi:
Sistemik hipertansiyon
Aort darlığı
Aort koarktasyonu
Pulmoner hipertansiyon
Pulmoner darlık
Volüm yüklenmesi:
Mitral yetersizliği
Aort yetersizliği
Ventriküler septal defekt
Patent ductus arteriozus
Atriyal septal defekt
<b>Ventrikül doluşuna karşı obstrüksiyon ve restriksiyon:</b>
Mitral darlığı
Atriyal miksoma
Sağ ventrikül infarktüs
Konstrüktif perikardit
Kalp tamponadı
<b>Diğer:</b>
Cor pulmonale
Tirotoksikoz
Yüksek debili kalp yetersizliği

---

### 3.1.5. Fizyopatoloji

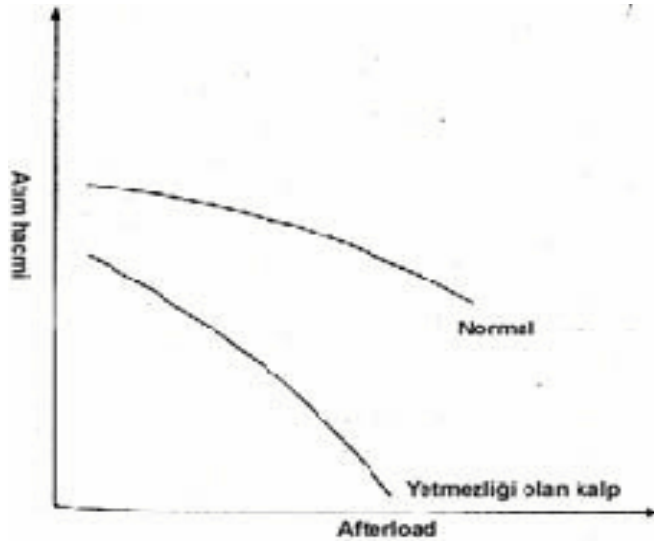
Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının ürünüdür. Atım hacmi önyük, miyokard kontraktilitesi ve ardyük tarafından belirlenir. *Önyük* (preload), miyokard liflerinin diyastolik gerilme derecesidir ve diyastol sonu hacmi olarak tanımlanır. *Ardyük* (afterload), kanın ejeksiyon sırasında ventrikülden atılabilmesi için yenilmesi gereken basıncı, sol ventrikül duvarında sistol sonu gerilimi temsil eder. Ardyük, ventrikül yarı çapı, sol ventrikül sistol sonu basıncı ve arteriyoler direnç tarafından belirlenir. Volüm yüklenmesi ve diyastolik yüklenme önyük artışı ile, basınç artışı ve sistolik yüklenme ardyük artışı ile aynı durumları ifade eder.

*Önyük*, kalbin ileri doğru atmak zorunda olduğu, diyastol sonu volüm olarak tanımlanabilir. Diyastol sonu hacimde artma belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü dolayısıyla atım hacmini artıracaktır (Frank-Starling Yasası). Diyastol sonu volümün artışı devam ederse, belirli bir noktada, aktin ve miyosin miyofilamentlerinin birbirinden uzaklığı, birbirlerine tutunmayı zayıflatacak kadar artacak ve kasılma gücünü azaltacaktır (Şekil 1).



Şekil 1: Frank-Starling Yasası

*Artyük*, ventrikülün kasılıp, içeriğini ileri atmasına karşı koyan kuvvet, direnç olarak tanımlanabilir. Art yükün esas bileşenleri sol ventrikül için, arteriyel kan basıncı ve sistemik damar direnci, sağ ventrikül içinse pulmoner arter basıncı ve direncidir. Normal kalpte, artyükte önemli derecede artma meydana gelse bile sistolik boşalma fazla etkilenmez. Sol ventrikül bu durumda diyastol sonu volümünü artırıp Frank-Starling mekanizması yolu ile kasılma gücünü artırır ve normal atım hacmini devam ettirir. Kalp yetersizliğinde sol ventrikül Frank-Starling mekanizmasını zaten maksimum olarak kullanmaktadır, bu nedenle “art yük” deki en küçük bir artma bile atım hacminde düşme meydana getirir (Şekil 2).



**Şekil 2:** Artyükün debiye etkisi

*Miyokard kasılabilirliği (kontraktilitesi)* kalbin atım hacmini belirleyen önemli bir faktör olup Frank-Starling yasasına uygun olarak fizyolojik sınırlarda miyokardın kasılma gücünü yansıtır. Nörohormonal değişiklikler, hücre içindeki  $Ca^{++}$  yoğunluğundaki veya miyoflamentlerin  $Ca^{++}$ 'a olan hassasiyetindeki değişiklikler, diyastol sonu hacim vb faktörler kasılabilirliği etkileyebilir. Frank-Starling yasası ve bundan oluşturulan ventrikül fonksiyon eğrilerinde kasılabilirlik durumu gösterilebilir. Miyokard infarktüsü, KMP, miyokardit gibi durumlarda, miyokard kontraktilitesinde azalmaya bağlı olarak, KY ortaya çıkar. Bütün kalp hastalıkları, eninde sonunda miyokard kontraktilitesini bozarlar (13).

Kalp yetersizliği, ventrikül fonksiyon bozukluğu ve periferik organ perfüzyonunda azalmayla sonuçlanan, çeşitli nedenlere bağlı miyokard hasarı ile başlar. Sol ventrikül



disfonksiyonu kalp debisinde düşme ve sistemik kan basıncında azalma ile sonuçlanır. Kalp yetersizliği yapısal ve fonksiyonel yeniden yapılanmayı (remodelling) içeren dinamik bir olaydır. Miyosit hasarı veya kaybından sonra, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohumoral faktörlere bağlı olarak kardiyomiyosit düzeninde ve ekstraselüler matriks yapısında birtakım değişiklikler başlar (remodelling). Sol ventrikül geometrisi giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha sferik bir hal alır. Sol ventrikül boyutlarında izlenen artış, kalbin duvarları üzerindeki hemodinamik stresi artırır ve papiller adale-mitral kapak geometrisinin bozulmasına bağlı olarak gelişen mitral yetmezliğini artırır. Bu değişiklikler "remodelling" sürecini daha da hızlandırır. Kardiyak "remodelling", KY semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, semptomlar geliştikten sonra da devam eder.

"Remodelling" sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohumoral aktivasyonun önemli rolü vardır. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye sekonder doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohumoral aktivasyon, kardiyak fonksiyonların giderek daha da bozulmasına neden olur. Sempatik tonus artar. Kalp yetersizlikli hastalarda görülen baroreseptör disfonksiyonunun da bu artışa katkısı vardır. Renal hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiyotensin düzeyleri yükselir. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da artırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteriyel ve venöz konstrüksiyon gelişir, sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü artırır. Bazal kalp hızı ve endotel disfonksiyonunun da katkısı ile koroner vazokonstrüksiyona eğilim artar.

Nörohumoral aktivasyon ayrıca terminal diferansiye kardiyomiyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi artırır. Sonuçta hücresel düzeyde miyokardiyal kasılma bozulur, apoptoza eğilim artar. Nörohumoral aktivasyona bağlı düzeyleri yükselen norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin gibi peptidlerin ve sitokinlerin [tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$ , interlekin (IL)-1 $\beta$ ] matriks metalloproteinaz mRNA seviyelerini arttırdıkları gösterilmiştir (13-17). Artan metalloproteinazların etkisi ile interstisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; kollajen yıkımı artar, kollajen fenotipinde değişiklikler izlenir (tip 3 kollajenin oranı artar). Ekstraselüler matrikste meydana gelen değişiklikler sonuçta kardiyomiyosit diziliminde (cell slippage) ve kalbin geometrisinde değişikliğe neden olur, ventriküler dilatasyon izlenir (13,17,18).

Değişen kardiyomiyosit dizilimi ve artan interstisyel fibrozis, intraventriküler iletide gecikmelere ve dal bloklarına (özellikle sol dal bloğu) neden olur. Sol dal bloğu, ani ölümün önemli bir prediktörüdür ve kalp yetersizlikli hastalarda sık görülür. Sol dal bloğu varlığı ayrıca anormal ventriküler aktivasyon ve kont-raksiyona, ventriküler dissenkronizasyona, mitral ve aortik kapakların gecikmiş açılış ve kapanışına ve di-yastolik disfonksiyona neden olarak kardiyak siklusun mekanik özelliklerinde de değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin sonucu daha da azalmış EF, azalmış kardiyak output, paradoksik septal hareket, artmış sol ventrikül volümü ve mitral yetmezliğidir.

Yeniden yapılanmaya yol açan temel olaylar: miyositlerde hipertrofi, apoptosis, interstisyel fibrozis ile başlar ve kalp boşluklarında dilatasyon, sistolik ve di-yastolik fonksiyonlarda bozulmaya yol açar.

Kalp yetersizlikli hastalarda di-yastol sonu basınç artışının neden olduğu atriyal duvar gerilimine bağlı olarak supraventriküler aritmiler, özellikle atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi görülür. Di-yastol sonu basıncı artmış ventrikülün doluşu için atriyal kontraksiyonun önemi büyüktür. Atriyal fibrilasyonda olduğu gibi efektif atriyal kontraksiyonun kaybolması kompanse seyreden bir kliniği dekompanse hale getirebilir. Ayrıca, AF inme gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür (19).

Yetersizlikli kalpte kardiyomiyositlerde meydana gelen yapısal değişikliklere ve artan interstisyel fibrozise bağlı olarak uyarı iletiminde heterojenite meydana gelir ve re-entran aritmilere zemin oluşur. Artmış sempatik tonus, hem yetersizlikli kalbin elektrofizyolojisine yaptığı direkt etki ile hem de hipokalemi gelişmesine yarattığı eğilim ile ventrikül fibrilasyon eşliğini düşürür, ani ölüm riskini artırır.

Miyokard kontraktilesinde primer bozulma ve/veya ventriküllere aşırı hemodinamik yüklenme durumunda kalbin pompalama işlevini devam ettirebilmesi için bir çok uyum (kompansasyon) mekanizması devreye girer. Bu mekanizmalar:

1. Frank-Starling mekanizması
2. Nörohormonal aktivasyon
3. Miyokardiyal yeniden yapılanma ("remodelling")

İlk iki mekanizma kısa sürede aktive olarak kalbin pompalama işlevini nisbeten devam ettirirken, "remodeling" haftalar veya aylar içinde yavaş gelişir ve kalbin hemodinamik yüke uzun dönemde uyumunda önemli rol oynar.

Kompensatuar mekanizmalar, kalbin pompalama fonksiyonunu devam ettirmek ve kan akımının redistürbasyonunu sağlamak amacıyla kan volümünü, kalbin doluş basınçlarını, kalp

hızını ve miyokard kütleini artırır. Ancak, bu mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonu progressif olarak azalır ve KY kötüleşir (13,14).

### 3.1.6. Klinik

**Semptom ve Bulgular:** Semptomlardan sorumlu olan fizyopatolojik mekanizmalar, kalp debisi yetersizliğine sekonder olarak organ ve kaslarda perfüzyon yetersizliğidir. Buna karşı gelişen kompensatuar nörohumoral yanıtlar su ve tuz tutulmasıyla akciğer, interstisiyel alanlar ve organlarda konjesyonla sonuçlanır. Yani KY'nin iki major anormalliği vardır: Dolaşımda konjesyon ve vital organlara azalmış kan akımı. Sağ ventrikül doluş basınçlarında artış sonucunda sağ ventrikül arkasındaki konjesyon boyun venlerinde dolgunluğa, hepatomegali ve ödeme neden olurken; sol ventrikül doluş basınçlarının artışı ise dispne, ortopne ve pulmoner ödeme yol açar.

Kalp yetersizliği tanısında hiçbir semptom tek başına yeterli değildir. Dispne, gece dispnesi, ayak bileği ödemi, halsizlik, çabuk yorulma klasik semptomlardır. Ancak bu belirtiler başka hastalıklarda da bulunabilir.

Dispne, KY'nin en erken ve en sık ortaya çıkan semptomudur. Başlangıçta eforla gelişen dispne, hastalığın ağırlığı ile paralel olarak paroksismal gece dispnesi (PND), ortopne ve sonunda istirahat dispnesi şeklinde kendini gösterir. Esas olarak sol KY'nin belirtisi olan dispne sağ KY gelişince azalır. Sağ KY durumlarında, pulmoner konjesyon olmadığı için dispne ön planda değildir. Ancak kalp debisinde düşme ve solunum kaslarının yetersiz perfüzyonu ile sağ KY'nde de belirgin dispne gelişebilir.

Ortopne, Cheyne-Stokes solunumu, paroksismal gece dispneleri sol ventrikül doluş basınçlarında belirgin yükselmeyi gösterir. Sol KY için duyarlılıkları yüksektir.

Nokturi KY'nin erken ve yaygın bir semptomudur. Oliguri gelişmesi terminal evre ve kötü prognozu gösterir.

Kalp debisinde azalmaya bağlı olarak iskelet kaslarında perfüzyon yetersizliği sonucunda eforla veya istirahatte halsizlik ve yorgunluk ortaya çıkabilir. Semptomlardan sorumlu olan fizyopatolojik mekanizmalar kalp debisi yetersizliğine sekonder olarak organ ve kaslarda perfüzyon yetersizliğidir. Buna karşı gelişen kompensatuar nörohumoral yanıtlar su ve tuz tutulmasıyla akciğer, interstisiyel alanlar ve organlarda konjesyonla sonuçlanır. Sistolik kan basıncının <80 mmHg olması, nabız basıncında daralma, periferik siyanoz ve alt ekstremelerde soğukluk perfüzyon yetersizliğini gösterir. Azotemi, hiponatremi, ve taşikardi de hipoperfüzyonu telkin eder.

Sol Kalp yetersizliğinin klinik bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Sol Kalp yetersizliğinin klinik bulguları

**Semptomlar:**

Egzersiz kapasitesinde azalma  
Dispne (efor dispnesi, ortopne, PND)  
Öksürük (hemoptizi)  
Halsizlik ve yorgunluk  
İştahsızlık, kilo kaybı

**Bulgular:**

Ciltte soğukluk,  
Kan basıncı (yüksek, düşük veya normal)  
Nabız (normal veya pulsus alternans; taşikardi, aritmi), Apeksin yer değiştirmesi  
83, sumasyon galosu  
Fonksiyonel mitral yetersizliği  
Pulmoner raller  
Plevral effüzyon

### 3.1.7. Klinik Değerlendirme

#### 3.1.7.1. Hastaların saptanması

Kalp yetersizliği olan hastalar, egzersiz toleransında azalma veya sıvı retansiyonu semptomları ile ya da başka bir kardiyak veya nonkardiyak hastalığın semptomları ile hekime gelirler ve KY tanısı alırlar. Kalp yetersizliğini değerlendirmede, hiçbir tanısal test dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile yapılan klinik değerlendirmenin yerini alamaz. Subklinik veya asemptomatik KY her hangi bir nedenle çekilen rutin telegrafide kardiyomegali saptanması veya başka nedenlerle ekokardiyografik inceleme yapılmasıyla ortaya konabilir.

Egzersiz toleransında azalma ile gelen bir hastada KY düşünülmelidir. Ancak bu KY dışında bir çok hastalığa bağlı olarak da gelişebilir. Ortopne, ödem veya juguler ven dolgunluğu (JVD) gibi doluş basıncında yükselmenin semptom ve bulguları ile sistemik hipoperfüzyonu gösteren ekstremitelerde soğukluk ve nabız basıncında daralma daha spesifik bulgulardır. Ancak hastalığın geç döneminde ortaya çıkarlar.

Kalp yetersizliğinin en önemli semptomları egzersiz toleransını kısıtlayan nefes darlığı ve bitkinlik; en önemli bulguları ise pulmoner konjesyon ve periferik ödeme yol açan sıvı retansiyonudur. Sendrom, kardiyak aritmiler ve miyokard yetersizliği veya ani kardiyak ritm bozukluklarına bağlı ani ölümle yakın ilişkilidir.

#### 3.1.7.2. Kalp yetersizliğinin sebebi olan yapısal anormalliğin belirlenmesi

Tam bir anamnez alınması ve fizik muayene yapılması ilk adımı oluşturur. Daha sonra noninvazif veya invaziv görüntüleme yöntemleri ile hasta değerlendirilir.

AHA/ACC Kılavuzunda KY olan hastaların değerlendirme endikasyonları Tablo 3'de

verilmiştir (20,21).

**Tablo 3.** AHA/ACC Kılavuzunda kalp yetersizliği olan hastaların endikasyonları

---

**SINIF I**

1. KY'ne yol açan veya ilerlemesine sebep olan kardiyak ve nonkardiyak durumların saptanması için anemnez ve fizik muayene yapılmalıdır (Kanıt C)
2. Hastanın günlük aktivitelerini yapabilme yeteneği değerlendirilmelidir (Kanıt C)
3. Volüm durumu değerlendirilmelidir (Kanıt C)
4. Kan sayımı, idrar analizi, serum elektrolitleri, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir (Kanıt C)
5. Serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (Kanıt C)
6. EKG ve Telegrafi alınmalıdır (Kanıt C)
7. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için ekokardiyografi veya radionüklid ventrikülografi (RNV) yapılmalıdır (Kanıt C)
8. Revaskülarizasyona aday hastalara kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi yapılmalıdır (Kanıt B)

**SINIF IIa**

1. Koroner anatomisi bilinmeyen ve koroner revaskülarizasyona herhangi bir kontrendikasyonu olmayan, göğüs ağrısı olan hastalarda koroner anjiyografi ve kateterizasyonu (Kanıt C)
2. Şüpheli veya bilinen koroner arter hastalığı olan fakat angina tanımlamayan, revaskülarizasyona aday hastalarda koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonu (Kanıt C)
3. Bilinen koroner arter hastalığı olan ve angina tanımlamayan, revaskülarizasyon düşünülen hastalarda iskemi ve viabilite araştırması için noninvazif görüntüleme (Kanıt C)
4. Respiratuar gaz değişimi velveya kan oksijen saturasyonu ölçümü için maksimal egzersiz testi (Kanıt C)
5. Kalp transplantasyonu veya diğer ileri tedavilere aday yüksek riskli hastaları belirlemek için respiratuar gaz değişimi ölçümü ile maksimal egzersiz testi (Kanıt B)
6. İdiopatik dilate KMP'li hastaların asemptomatik 1. derece akrabaları için ekokardiyografi (kanıt C)

**SINIF IIb**

1. KY ve SV disfonksiyonu olan hastalarda KAH şüphesi varsa noninvaziv, görüntüleme (Kanıt C)
2. MI anamnezi olan ve elektrofizyolojik çalışma ile ventriküler taşikardi indüklenen KY olan hastalarda holter monitorizasyonu (Kanıt C)

**SINIF III**

1. Endokardiyal biyopsi KY olan hastalarda rutin yapılmamalıdır (Kanıt C)
  2. KY olan hastalarda serum nörohormon (norepinefrin, endotelin vb.) seviyeleri rutin ölçülmemelidir (Kanıt C)
- 

Son ACC /AHA kılavuzuna göre, progressiv ve potansiyel olarak önlenabilir bir sendrom olan KY evrelendirmesi yapılmıştır (Tablo 4).

**Tablo 4.** Kalp yetersizliğinin evreleri

<b>Evrenin tanımı</b>	<b>Örnekler</b>
<b>EVRE A.</b> Kalp yetersizliği gelişimiyle birlikte bulunması kuvvetle muhtemel olan koşulların varlığı nedeniyle KY gelişmesi riski yüksek olan hastalar. Böyle hastalar için perikard, myokard veya kalp kapakçıklarında yapısal yada fonksiyonel anormallikler yoktur.	Sistemik HT KAH Diabetes mellitus (DM) Obezite Metabolik sendrom Kardiyotoksik ilaç tedavisi ya da alkol bağımlılığı Soygeçmişinde KMP olması
<b>EVRE B.</b> Yapısal kalp hastalığı var, fakat KY bulgu ya da belirtileri yoktur.	SV hipertrofisi Asemptomatik valvüler kalp hastalığı Geçirilmiş MI
<b>EVRE C.</b> Altta yatan yapısal kalp hastalığına eşlik eden yeni başlayan ya da eski KY semptomları.	Bilinen yapısal kalp hastalığı Dispne, halsizlik, egzersiz yeteneğinde azalma. Daha önceki KY semptomları nedeniyle tedavi gören asemptomatik hastalar.
<b>EVRE D.</b> İlerlemiş yapısal kalp hastalığı ve maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin KY semptomları ve özel girişim gereken hastalar.	Kalp yetersizliği nedeniyle sık sık hastaneye yatırılan ve hastaneden güvenle taburcu edilemeyen hastalar. Hastanede kalp nakli için bekleyen hastalar, Evde semptomlar nedeniyle devamlı intravenöz destek gereken hastalar ya da mekanik solunum desteği gerekenler, Kalp yetersizliği tedavisi için hastane koşullarında tedavi edilmesi gereken hastalar.

Kalp yetersizliğinin şiddeti geleneksel olarak New York Heart Association (NYHA) sınıflaması ve değişik aktivitelerin metabolik yüküne karşılık gelen spesifik aktivite skalası olarak tanımlanan Goldman sınıflamasına göre yapılır. Asemptomatik hastaların yer aldığı Sınıf I'den, istirahatte bile semptomatik olan hastaların yer aldığı Sınıf IV'e doğru hastalık ilerler (14). NYHA sınıflaması 1928'de geliştirilmiştir. NYHA sınıflaması hastaların ifadelerine dayanan bir sınıflama olup subjektiftir (Tablo 5, Tablo 6).

**Tablo 5.** NYHA Fonksiyonel Sınıflaması

<b>SINIF I</b>	Asemptomatik KY. Alışılmış fiziksel aktivite semptom oluşturmaz.
<b>SINIF II</b>	Hafif KY. Fiziksel aktiviteyi hafif kısıtlayan semptomlar vardır. Hasta istirahatte rahattır, ancak olağan fizik aktivite semptom oluşturur.
<b>SINIF III</b>	Orta derece KY. Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan semptomlar vardır. Hasta istirahatte rahattır, ancak çok hafif fiziksel aktiviteyle dahi semptom ortaya çıkar.
<b>SINIF IV</b>	İleri KY. KY semptomları istirahat de dahi vardır. En ufak fiziksel aktivite semptomları artırır.

**Tablo 6.** Spesifik aktivite skalasına göre Kalp yetersizliğinin değerlendirilmesi (Goldman Sınıflaması)

<i>Semptomların ortaya çıkması için</i>	
<b>Grup I</b>	$\geq 7$ METs gereken hastalar
<b>Grup II</b>	5-6 METs gereken hastalar
<b>Grup III</b>	3-4 METs gereken hastalar
<b>Grup IV</b>	2 METs bile aktivite yapamayan hastalar

### 3.1.8. Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları KY için spesifik değildir. Kalpte S<sub>3</sub> galo ritmi, taşikardi, altta yatan hastalığa ait bulgular saptanabilir. Akciğerlerde bazallerden başlayan krepitan raller sol KY için akciğer konjesyonunu yansıtır. Ral duyulması pulmoner kapiller basıncın 25 mmHg'yı geçtiğini gösterir.

Hafif-orta KY'de dinlenme sırasında atım hacmi normal, ciddi KY'de ise azalmıştır. Bu durum kendini nabız basıncında azalma ile belli eder. Nabız basıncında daralma (sistolik KB-diyastolik KB/sistolik KB) kalp debisinde belirgin azalma bulgusudur. Ciddi KY'de kalp debisi azalmış olduğundan sistolik KB düşük, nabız hızlı ve zayıftır. Nabız basıncı/sistolik KB oranı kalp debisi ile uyum gösterir. Bu oranın 0.25'in altında bulunması kardiyak index'in 2.2 L/dak/m<sup>2</sup>'nin altında olduğuna işaret eder.

Pulmoner regurjitasyon bulgusu olan Graham-Steel üfürümü duyulması sol atriyal basınçta uzun süreli ve belirgin yükselmeyi gösterir. Sağ KY geliştiğinde juguler venöz dolgunluk, ödem, asit, konjestif hepatomegali saptanabilir. İleri KY'nde kardiyak kaşeksi gelişebilir (13,14) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Kalp yetersizliğini düşündüren fizik muayene bulguları

Kardiyovasküler bulgular:

- Taşikardi
- Boyun ven dolgunluğu
- Hepato-juguler refleks
- Palpasyon ve perküsyonla saptanan kardiyomegali
- Galo ritmi
- Kalp üfürümleri
- S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub>'nin şiddetinde azalma
- P<sub>2</sub>'de sertleşme
- Periferik nabızlar
- Ekstremitelerde soğukluk

Pulmoner bulgular:

- Ral
- Ronküs
- Sürtünme sesi
- Wheezing

Abdominal bulgular:

- Asit
- Hepatosplenomegali
- Pulsatil karaciğer
- Barsak seslerinde azalma
- İleus

Sistemik bulgular:

- Ödem
- Kaşeksi
- Peteşi/ekimoz
- Rash
- Artrit

*Kardiyak Bulgular*

*Kardiomegali:* Kronik KY olan hastaların çoğunda kalp büyümesi olmakla birlikte bu bulgu nonspesifiktir. Kronik konstrüktif perikardit, restriktif KMP, akut MI, akut taşiaritmi ve bradiaritmler veya korda tendinea rüptürü gibi akut KY yapan durumlarda kalp büyümesi olmadan da KY vardır.

*Galo sesleri:* S<sub>2</sub>'den 13-16 msn sonra duyulan protodiastolik galo (S<sub>3</sub>) çocuk ve gençlerin çoğunda ve SV volüm yüklenmesi durumlarında da duyulur. KY bulguları ile birlikte duyulması anlamlıdır. KY'nde atrial basıncın yükselmesine bağlı olarak erken doluş fazında atrioventriküler gradiyent çok artar, distensibilitesi azalmış ventriküle ani doluş papiller adele ve korda tendinealarda titreşim oluşturarak S<sub>3</sub>'e sebep olur.

*Pulsus alternans:* Kuvvetli ve zayıf ventriküler kontraksiyonların alterne etmesine bağlı düzenli ritm ile karakterize bir bulgudur. Sistemik HT ve aort darlığı gibi sol ventrikülün sistolik zorlanmasına bağlı KY'nde ve akut MI, dilate KMP gibi durumlarda sık karşılaşılan bir bulgudur. Sistemik venöz dönüşün azalması ile belirginleşirken venöz dönüşü artıran müdahalelerle azalır.



*P2'nin sertleşmesi ve sistolik üfürümlerin artması*

*Ateş:* Subfebril bir ateştir. >38 derece ateş, infeksiyon, pulmoner infarktüs veya infektif endokardit (İE) olduğunu düşündürür.

*Kardiyak kaşeksi:* Uzun süreli şiddetli KY, özellikle sağ KY, hepatik ve intestinal konjesyona ve bazen digital intoksikasyonuna bağlı anoreksiye yol açabilir. Ciddi KY'de bağırsaklardan yağ, protein ve karbonhidrat emiliminin bozulması, miyokardiyal O<sub>2</sub> tüketiminin solunum işinin, sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması, düşük dereceli ateş; ve monositlerde yapılıp salınan, kaşeksi ve anoreksiye yol açan TNF artışı kaşeksiden sorumlu sebeplerdir.

### 3.1.9. Laboratuvar Bulguları

**Elektrokardiyografi:** Kalp yetersizliği olan bir hastada elektrokardiyografi (EKG)'de akut ya da eski MI, yeni iskemi bulguları, sol ya da sağ ventrikül hipertrofisi, bradiaritmi ya da taşiaritmi (AF) bulguları araştırılmalıdır.

**Telegrafi bulguları:** Kardiyotorasik oranda kalp lehine artma (kardiyomegali) ve pulmoner konjesyon vardır. Ancak kalp büyümesi olmadan da KY gelişebilir. Akut KY durumlarında kalp yeterince büyümemiştir. Diyastolik KY'nde de kardiyomegali bulunmayabilir. Akciğer alanları değerlendirildiğinde alt lob damarlarında daralma, üst lob damarlarında genişleme (diskrepensi) vardır. Sağ ve sol ana pulmoner arterlerde genişlemeye bağlı hiler dolgunluk görülür. İnterstisiyel akciğer ödemi geliştiğinde, akciğer alanlarında, hiluslar çevresinde buzlu cam görünümü, ödem ve interlobuler septumlarda kalınlaşmaya bağlı alt akciğer alanlarının periferinde 1-3 cm uzunluğunda Kerley B çizgileri; lenfatik yollarda genişlemeye bağlı, hiler bölgelerden dışarıya doğru uzanan 2.5-5 cm uzunluğunda Kerley A çizgileri gözlenir. Çoğunlukla sağ tarafta olmak üzere plevral effüzyon, sıvı birikmesine bağlı olarak interlober fissür kalınlaşması bulunabilir (22).

**Ekokardiyografi:** Ekokardiyografi kardiyak anatomi ve fonksiyonlar hakkında çok yararlı bilgiler verir. Dilatasyon, hipertrafi, SV duvar hareketleri, perikardiyal mayii, konstrüksiyon, kapak yapı ve fonksiyonları, sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonları değerlendirilebilir. İstirahatte Sol ventrikül EF >%40-45 ise sistolik fonksiyonlar korunmuş demektir. Orta derecede KY bulunan hastalarda EF çoğunlukla %35'in altındadır. Mitral yetersizliği, ventrüküler septal defekt gibi volüm yüklenmesi olan durumlarda KY olduğu halde EF yanıltıcı olarak yüksek bulunabilir (14,22).

**Radyonüklid Ventrikülografi (RNV):** Sol ve sağ ventrikül EF'larının ve kalp

volümlerinin değerlendirilmesinde oldukça doğru sonuçlar verir.

**Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme:** Kalp volümleri, duvar kalınlıkları ve sol ventrikül kas kitlesinin ölçülmesinde yararlıdır.

**Kardiyak Kateterizasyon:** Koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede en güvenilir test koroner anjiyografidir. İnisiyal tedaviye cevap vermeyen akut KY veya dekompanse kronik KY durumlarında ya da uygun antiiskemik tedaviye yanıt vermeyen angina veya iskemi varlığında anjiyografi düşünülmelidir.

**Kan Testleri:** Kronik KY'li hastaların rutin diagnostik değerlendirmesinde tam kansayımı (CBC), serum elektrolitleri (Na, K), serum kreatinin, üre, glukoz, transaminazlar ölçülmeli, idrar analizi yapılmalıdır. Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptid (BNP) tanı ve prognostik değerlendirmede oldukça yararlı testlerdir.

Framingham Kalp Çalışması'nda KY tanısı için yararlı kriterler elde edilmiştir (Tablo 8). Bu kriterler major ve minör olarak 2 grupta toplanmış olup, 2 major veya 1 major 2 minör kriterle KY tanısı konabilir. Ancak, major kriterlerin başka bir sebebe bağlı olmaması gerekir (13).

**Tablo 8.** Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri

<i><b>Majör kriterler</b></i>	<i><b>Minör kriterler</b></i>
PND veya ortopne	Bilateral ayak bileği ödemi
Boyun ven dolgunluğu	Gece öksürüğü
Akciğerde raller	Efor dispnesi
Kardiyomegali	Hepatomegali
Akut pulmoner ödem	Plevral effüzyon
S3 galo	Vital kapasite azalması
Venöz basınçta artma (> 16 cm H2O) Dolaşım zamanında uzama (>25 sn) Hepatojuguler reflü	Taşikardi (> 120/dak)
	Tedavi ile 5 günde >4.5 kg kayıp

Akut ve kronik KY'nin ayırımı Tablo 9'de verilmiştir (23).

**Tablo 9.** Akut ve kronik Kalp yetersizliğinin ayırımı

<b>Özellik</b>	<b>Akut Kalp Yetersizliği</b>	<b>Dekompanse Kronik Kalp Yetersizliği</b>	<b>Kronik Kalp Yetersizliği</b>
Semptomların ciddiyeti	Belirgin	Belirgin	Hafif-Orta
Akciğer ödemi	Sık	Sık	Nadir
Periferik ödem	Nadir	Sık	Sık
Kilo alınması	Hiç yada hafif	Sık	Sık
Tüm vücut sıvı hacmi	Değişmez yada hafif artmış	Orta yada belirgin artmış	Hafif-belirgin artmış
Kardiyomegali	Nadir	Genellikle	Sık
Duvar gerilimi	Artmış	Belirgin artmış	Artmış
Ventrikül sistolik fonksiyonu	Azalmış, normal veya artmış	Azalmış	Azalmış
SSS aktivasyonu	Belirgin	Belirgin artmış	Hafif-belirgin artmış
RAS aktivasyonu	Sıklıkla artmış	Belirgin artmış	Hafif-belirgin artmış
Sebeplerin durumlarının düzeltilebilirliği	Sık	Bazen	Bazen

Kalp yetersizliğinin gelişmesine neden olan etiyolojik durumlara ek olarak, vakaların % 50-90'ında hastalığın ortaya çıkması veya ağırlaşmasında presipitan faktörler rol alır. Primer etiyolojik faktörler, duruma göre presipitan faktör olarak da etki gösterebilirler. Etiyolojinin yanında presipitan faktörlerin de bilinmesi ve ortaya konması klinik takip açısından çok önemlidir (4,6) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Kalp yetersizliğinin presipitan faktörleri

Miyokardiyal iskemi veya infarktüs	Hipertiroidi veya hipotiroidi
Aşırı sodyum (tuz) alımı	Anemi
Aşırı sıvı alımı	Böbrek yetmezliği
Tedaviye uyumsuzluk	Tiyamin eksikliği
Iatrojenik volüm yüklemesi	Pulmoner emboli
Aritmiler	KOAH ve hipoksi
Atriyal fibrilasyon veya flutter	KontROLSÜZ HT
Ventriküler aritmiler	Alkol
Bradikardiyal aritmi	Kardiyak depresif veya tuz tutucu ilaçlar
Ateş	Kalsiyum kanal blokerleri
İnfeksiyonlar (özellikle pnömöni veya sepsis) Fiziksel, emosyonel veya çevresel stressler	Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar
	Kortikosteroidler
	Östrojen preparatları

### **3.1.10. Kalp Yetersizliğinde Tedavi**

#### **3.1.10.1. Tedavinin Amaçları**

Kalp yetersizliği tedavisinin kısa dönemdeki amaçları, semptomları kontrol altına alıp, hayat kalitesini arttırmaktır. Uzun dönemde ise KY sendromunun karakteristik özelliği olan progresif sol ventrikül disfonksiyonunu yavaşlatarak, durdurarak veya geriye döndürerek yaşam süresini arttırmak amaçlanır.

#### **3.1.10.2. Semptomatik Tedavi**

Kalp yetersizliği hastalarında, kısa dönem semptomları kontrol altına almak için verilen tedavinin amaçları dolaşım sal konjesyonu azaltmak ve doku perfüzyonunu arttırmaktır. Hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmek için hastanın yakınmalarındaki ve konjesyon bulgularındaki azalma değerlendirilmelidir.

##### **3.1.10.2.1. Nonfarmakolojik Tedavi**

Hastaların tuz alımı kısıtlanmalıdır. Tuz alımındaki kısıtlama (günlük tuz alımı 2-3 g) hastanın diüretik ihtiyacını azaltacaktır.

Kalp yetersizliği hastalarında fizik egzersizin kısıtlanması kondisyonu azaltır, düzenli fizik egzersiz ise efor kapasitesini artırır. Hastaların semptomlarının el verdiği derecede düzenli egzersize yönlendirilmesi veya rehabilitasyon programlarına sokulması, hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasına yardımcı olabilir. Bu yaklaşım geleneksel yatak istirahati yaklaşımına karşıdır, fakat her iki durumun da etkinliği ve emniyeti yeteri kadar incelenmemiştir. Düzenli egzersizin uzun dönem sol ventrikül "remodelling" üzerine etkilerinin anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İskemik olaylardan kaynaklanan sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülen rekürren akut konjesyon epizodları gösteren hastalarda miyokardiyal reperfüzyonu sağlayan anjiyoplasti veya koroner arter by-pass cerrahisi (CABG) düşünülmelidir. Düzeltilebilen kapak hastalığı olan hastalarda giderek şiddeti artan semptomların varlığı da cerrahiye gündeme getirmelidir, fakat ileri derecede ventrikül dilatasyonu olan vakalarda cerrahiye yanıt iyi olmayabilir.

Kalp transplantasyonu semptomatik tedavi için oldukça etkilidir, fakat donör sayısındaki yetersizlikten dolayı bu işlem, operasyon olmadan yaşam kalitesi ve beklentisi oldukça kısıtlı olan hastalara sınırlandırılmıştır.

### **3.1.10.2.2. Farmakolojik Tedavi**

Kalp yetersizliğinin semptomatik tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar diüretikler, vazodilatörler ve digoksindir.

#### **3.1.10.2.2.1. Diüretikler**

Diüretikler dolaşımsal konjesyonu ve eşlik eden pulmoner ve periferik ödemi azaltır. Atriyal ve ventriküler diyastolik basınçta meydana getirilen azalma, ventriküler duvar üzerindeki diyastolik stresi azaltarak ve subendokardiyal perfüzyonu arttırarak ventriküler disfonksiyon progresyonunu yavaşlatabilir. Konjesyon semptom ve bulguları olmadan diüretiklerin tedavide yeri yoktur, bu durumda kullanımları nörohumoral aktivasyonu arttırarak zararlı olabilir (24).

Hafif şiddetteki konjesyon durumunda tiazid grubu diüretiklerin haftada iki veya üç kez kullanılması normal intravasküler volümün idamesinde yeterli olabilir. Ancak konjesyonun ilerlediği veya azalmış renal fonksiyonların tiazidlerin etkisini azalttığı durumlarda furosemid gibi bir loop diüretiğin günlük kullanımı gerekir. Diüretikler genellikle sıvı retansiyonun klinik olarak düzelmesi için gereken dozlarda verilir fakat tedavinin etkinliğini değerlendirmede santral venöz basıncın ölçülmesi ile değerlendirilen ventriküler doluş basıncı daha doğru bir göstergedir. İnternal juguler ven distansiyonu veya hepatojuguler reflü varlığı daha agresif diüretik kullanımının gerekli olduğuna işaret eder. Tedavi esnasında semptomatik hipotansiyon veya progresif olarak bozulan böbrek fonksiyonları gözleendiğinde doz arttırılmamalıdır.

Belirgin konjesyon bulguları olmayan hastalarda günlük tek doz loop diüretik genellikle yeterlidir. Daha aşık sıvı retansiyonu olanlarda günde iki doz gerekebilir. Loop diüretiğine ve tuz kısıtlamasına rağmen venöz kan basıncı yüksek seyreden hastalarda tiazid diüretik veya benzer etkiye sahip fakat renal tübül üzerinde farklı yerlerde aktivite gösteren diüretikler (örneğin; günlük 2.5-5 mg metazon, loop diüretiğinden bir saat önce) etkili olabilir. Bu tedavi şemasını alan hastalarda serum potasyum düzeyleri dikkatle izlenmeli, gerekirse potasyum replasmanı yapılmalıdır.

Fazla diürez hastaya yetersiz diürez kadar zararlı olabilir (24). Yorgunluk, hipotansiyon veya normal juguler venöz basınca rağmen gözlenen azotemi diüretik dozunun azaltılması gerektiğine işaret eder. Diüretik ihtiyacı hastanın diyeti ve aktivite düzeyine göre değişkenlik gösterdiği için hastaların kendi diüretik dozlarını kendilerinin ayarlaması uygun bir yaklaşım olabilir. Hastalara konjesyon semptomlarını en az hissettikleri vücut ağırlığını (her sabah ölçülen) sabit tutacak şekilde diüretik dozunu ayarlamaları önerilebilir (20).

Diüretik tedavisi altında olan hastalarda serum potasyum konsantrasyonunu 4 mmol/L'nin üzerinde tutmak için diyetle fazla potasyum alımı, hatta potasyum tuzları ile destek gerekebilir. Hastalara ek potasyumla birlikte potasyum tutucu diüretikler de verilebilir. Bu ajanlar genellikle zayıf diüretik etkiye sahiptirler, fakat diğer diüretiklerin yol açtığı potasyum kaybını azaltırlar.

### **3.1.10.2.2.2. Vazodilatörler**

Hem arteryel hem de venöz düz kasları gevşeten ajanlar sol ventrikül ejeksiyonuna direnci azaltırlar ve venöz kapasitansı arttırırlar. Dilate olmuş sol ventrikülü olan yetersizlik hastalarında bu hemodinamik etki artmış atım volümüne, azalmış ventriküler doluş basınçlarına ve efor kapasitesinde artışa neden olur. Özellikle akut KY'nde etkili intravenöz (IV) nitroprussid infüzyonu ve daha az etkili olmakla birlikte nitrogliserin infüzyonu tedavisi gibi kronik KY'nde de günde üç-dört kez izosorbid dinitrat-hidralazin tedavisi veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü verilmesi ile bu etkiler gözlenir. ACE inhibitörleri başlangıçta vazodilatör özellikleri nedeniyle kullanıma girmiş olsalar da, bu ajanların biyokimyasal ve genetik seviyede etki göstererek "remodelling" sürecine etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (13,18,24).

### **3.1.10.2.2.3. Digoksin**

Kronik KY'nin uzun dönem tedavisinde digoksin; ACE inhibitörleri, beta-bloker ajanlar ve loop diüretikleri ile birlikte kullanılır. Yarar en fazla NYHA sınıf III ve IV olan hastalarda görülür. Bu durumlarda digital tedavisine dolaşımın yanıtı, venöz basınçlarda ve ventrikül doluş basınçlarında azalma ve kardiyak debide artma ile karakterizedir. Kalp hızı yavaşlar, EF'nu artma eğilimindedir. Bu etkilerin vagal afferent sinir liflerindeki Na-K ATP ase inhibisyonuna bağlı kardiyak baroreseptör sensitizasyonuna, dolayısıyla santral sinir sisteminden çıkan sempatik outflow'daki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, böbrek tübüllerindeki Na-K ATP ase inhibisyonu ile distal tübüllere sodyum sunumu artar, bunun sonucu olarak böbrekten renin salınımı azalır. Tüm bu gözlemler digitalin KY hastalarının tedavisinde pozitif inotropik etkisinin yanında nörohumoral yanıtı da baskılayarak etkili olduğunu düşündürmektedir. Normal kalpte kontraktilite arttığı için miyokard oksijen tüketimi artarken, KY'nde digoksin tedavisi ile kalp boyutlarının küçülmesi, ventrikül duvar geriliminin azalması ve kalp hızının düşmesi neticesinde oksijen tüketimi azalır (18).

Digoksin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak ve parasempatik sinir aktivitesini arttırarak supraventriküler taşikardide ventriküler yanıtı yavaşlatır.

Supraventriküler taşikardisi olan hastalar içinde digoksenden en fazla yarar görecektir grup, akut veya kronik AF olan semptomatik ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalardır (13,18). Bu hastalarda yüksek ventriküler hız varlığında kalbin diyastol süresi kısalır. Sistolik disfonksiyon nedeniyle diyastol sonu basıncı artmış sol ventrikülü olan KY hastalarında diyastol süresinin kısalması, pulmoner kenar (wedge) basıncını daha da yükselterek pulmoner konjesyon semptom ve bulgularında artışa neden olur. Bu hastalarda digoksin ile hız kontrolü pulmoner konjesyon semptomlarının azalmasını sağlar.

Uzun yıllar boyunca normal sinüs ritminde olan kalp yetersizlikli hastalarda digoksinin terapötik etkisi tartışma konusu olmuştur. Digoksinin KY olan hastalarda yararlılığını araştıran birçok klinik çalışma yapılmıştır. 1993 yılında yayınlanan "Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin (PROVED)" ve "Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme (RADIANCE)" çalışmalarında; NYHA sınıf II-III semptomları bulunan ve ejeksiyon fraksiyonu %35 ve altında olan hastalarda digoksinin tedaviden kaldırılmasının etkileri araştırılmıştır (25,26). Bu çalışmalar sonucunda digoksin tedavisi kesilen grupta ACE inhibitörü ve diüretik tedavisinin devamına rağmen, digoksinin kesilmediği hasta grubuna göre semptomlarda belirgin kötüleşme saptanmış, efor kapasitesi ve EF'nda belirgin düşme izlenmiştir. 1997 yılında yayınlanan "The Digitalis Investigation Group Study (DIG)" çalışmasında tümü sinüs ritminde olmak üzere EF %45 ve altında olan 6,800 hasta ile EF %45'in üzerinde olan 988 hasta, aldıkları tedaviye ek olarak digoksin veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve ortalama 37 ay izlenmiştir (27). Çalışma sonunda EF % 45 ve altında olan hastalarda digoksin tedavisi ile KY'nin kötüleşmesine bağlı hospitalizasyonda anlamlı derecede azalma görülmüş, mortalitede ve miyokardiyal iskemi veya aritmi görülme sıklığında plasebo ile anlamlı farklılık saptanamamıştır (27).

Tüm bu gözlemler ışığında günümüzde ACE inhibitörü, beta-bloker ve diüretik kullanımına rağmen halen semptomatik (NYHA sınıf II-IV) olan hastalarda ve ağır KY (NYHA sınıf IV) olan tüm hastalarda tedaviye digoksin eklenmesi önerilmektedir (20,28). Bu durumlarda digoksin tedavisi ile KY semptomları azalmakta, efor kapasitesi ve kardiyak performans artmakta, KY'ne bağlı hastaneye yatışlarda azalma görülmektedir. Tüm bu etkilerine rağmen, sağkalım üzerine digoksinin yararlı etkisi olduğu gösterilememiştir (20,29-31).

ACC kılavuzu tedaviye günlük 0.125 ile 0.25 mg arası dozlarla başlanmasını önermektedir. Yetmiş yaş üzerindeki hastalarda, renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda

veya düşük beden kitle indeksine sahip hastalarda düşük dozlar kullanılmalıdır (günlük veya gün aşırı 0.125 mg). Kalp yetersizliği tedavisinde yüksek dozlara (0.375-0.50 mg) nadiren ihtiyaç duyulur. Kalp yetersizliği tedavisi için hastalara yükleme dozu verilmesine gerek yoktur (20).

Serum digoksin seviyelerine göre doz belirlenmesinin yararı ispatlanmamıştır. Serum digoksin düzeyi takibi ilaç toksisitesi değerlendirilmesinde değerlidir. Son veriler, düşük serum digoksin seviyesinin (< 0.09 ng/mL) kardiyovasküler olay sıklığını azaltmada yüksek düzeyler kadar etkili olduğunu ve düşük dozlarda toksik etkilerin daha az gözlemlendiğini göstermektedir (29).

### **3.1.10.3. Sol Ventrikül Disfonksiyonu Olan Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi Gösterilmiş Tedavi**

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda amaç, semptomatik olsun veya olmasın hastalık progresyonunu önlemek ve yaşamı uzatmak olmalıdır. Aşağıda, klinik çalışmalarla sol ventrikül progresyonu üzerine etkisi olduğu gösterilmiş farmakolojik ajanlar ve farmakolojik tedaviyle birlikte uygulanması gereken nonfarmakolojik yöntemler ele alınmıştır.

#### **3.1.10.3.1. Nonfarmakolojik Tedavi**

Sol ventrikül disfonksiyonun daha kötüye gitmesini engellenmesi için günlük alkol alımı 2 oz (60 mL)'un altında tutulmalıdır. Alkolik KMP'den şüphelenilen vakalarda alkolün tamamen bırakılması sağlanmalıdır.

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventrikül üzerine akut hemodinamik yük etkisi oluşturması nedeniyle izometrik egzersizlerden kaçınılmalıdır. İskemik KMP'lerde cerrahi veya mekanik olarak koroner reperfüzyon sağlanması ventriküler dilatasyonu önleyebilir ve kalbin kasılma gücünü arttırabilir.

#### **3.1.10.3.2. Farmakolojik Tedavi**

##### **3.1.10.3.2.1. ACE İnhibitörleri**

ACE inhibitörleri anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünden sorumlu olan enzimi inhibe ederek etki gösterir. Daha önce de belirtildiği gibi KY hastalarında kardiyak debinin azalması ile sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda sistemik vasküler direnç ve afterload uygunsuz olarak artar, kardiyak performans daha da bozulur ve kısır bir döngü başlar. Sempatik sistemin ve RAS'nin uyarılması ile proksimal ve distal tübüllerden su ve sodyum Emilimi artar,



vazokonstrüktör etki ile arteryel ve venöz tonda artış görülür, sonuçta preload ve afterload artar. ACE inhibitörleri kullanımı ile su ve sodyum reabsorbsiyonu azalır; potent vazokonstrüktör ajan olan anjiyotensin II'nin inhibisyonu ile arteryel ve venöz vazodilatasyon oluşur, sistemik vasküler direnç azalır. ACE inhibisyonu ile bradikinin yıkılımı da azalır ve bradikinin düzeyi ve bradikininin stimüle ettiği prostaglandin ve nitrik oksit sentezi artar. Bu maddeler de vazodilatasyona ve natriürece katkıda bulunurlar. Sonuçta preload ve afterload azalması ile doluş basınçları azalır, kardiyak debi artar.

Pek çok deneysel ve klinik çalışmada ACE inhibitörlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun progresyonu üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. ACE inhibitörlerinin ağır KY hastalarının prognozu üzerine etkilerini araştıran "Cooperative North Scandi-navian Enalapril Study (CONSENSUS)" çalışmasında semptomatik durumu NYHA sınıf IV olan toplam 253 hasta, kullandıkları konvansiyonel tedaviye ek olarak enalapril maleat veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve altı ay sonunda enalapril kullanan grupta plasebo grubuna göre tüm nedenlere bağlı mortalitede %27 azalma izlenmiştir (14). Ayrıca, enalapril kullanan hastaların NYHA sınıflarında düzelme görülmüş, kalp boyutlarında ise anlamlı oranda küçülme saptanmıştır. Enalapril tedavisinin KY hastalarındaki mortalite ve morbidite üzerine etkilerini araştıran "Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)" çalışmasında hafif-orta şiddette KY olan hastalar (NYHA sınıf II-III) izlenmiştir (33). Hastalar kullandıkları konvansiyonel tedaviye ek olarak plaseboya veya enalapril maleata randomize edilmişlerdir. Çalışma sonunda toplam ölümlerde %16, kardiyovasküler ölümlerde %18, progresif KY'ne bağlı ölümlerde ise %22 risk azalması saptanmıştır. KY'ne bağlı ölüm ve hospitalizasyonlarda ise %26 risk azalması bulunmuştur. SOLVD araştırmacıları tarafından enalaprilin asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerini araştırmak için yapılan çalışmada ise hastalar ortalama 37.4 ay izlenmiş, sonuçta toplam mortalitede %8, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede %12, semptomatik KY gelişme oranlarında ise %37 azalma saptanmıştır. Kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon plasebo grubunda %12.9 olarak bulunurken, enalapril grubunda bu oran %8.7 olarak bulunmuştur (34).

Bu çalışmaların ışığında ACE inhibitörleri KY tedavisinin en önemli ilaç grubundan birisi olmuştur. Kalp yetersizliği tedavisinde enalapril etkisini, ACE inhibitörleri kullanılmadan önce KY tedavisinde vazodilatör tedavi olarak kullanılan hidralazin-izosorbid dinitrat kombinasyonu ile karşılaştıran "Vasodilator Heart Failure Trial II (V-HeFT II)" çalışmasında NYHA sınıf II ve III grubundaki hastalar enalapril maleata veya hidralazin-

izosorbid dinitrat gruplarına randomize edilmişler ve ortalama 2.5 yıl boyunca izlenmişlerdir (35). Sonuçta iki yıl sonunda mortalite riskinde azalma enalapril grubunda kombinasyon grubuna göre %28 daha fazla bulunmuştur.

ACE inhibitörlerinin "remodelling" üzerine etkilerini araştırmak için post-MI döneminde bu ilaçlar kullanılarak (MI sonrası ilk bir hafta içerisinde başlanarak) klinik çalışmalar yapılmış ve tedavinin mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri izlenmiştir. Bu çalışmalardan kaptopril ile yapılan "Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)" çalışmasında birinci yıl sonunda %18, ramipril ile yapılan "The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)" çalışmasında birinci yıl sonunda %22, trandolapril ile yapılan "Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)" çalışmasında birinci yıl sonunda %16 mortalite azalması izlenmiştir (36-38).

Bu çalışmalar sonucunda ACE inhibitörlerinin, anjiyotensin II'nin kardiyovasküler sistem üzerine hücresel düzeyde olan zararlı etkilerini (kardiyomiyosit hipertrofisi, kardiyomiyosit apoptozu, fibroblastlara olan mitogenik etki, presinaptik norepinefrin salgılanmasının kolaylaştırılması) engelleyerek, kardiyak "remodelling" sürecine olumlu etkide buldukları ve KY hastalarında kombine ölüm veya hospitalizasyon oranlarını azalttıkları anlaşılmıştır. ACE inhibisyonunun yararlı etkileri etyolojisi ne olursa olsun hafif, orta veya ağır derecede semptomlar gösteren tüm KY hastalarında izlenmiştir.

ACE inhibitörleri sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı KY bulguları gözlenen tüm hastalara, kontrendikasyonları yoksa başlanmalıdır (20,31). Daha önce gözlenen ACE inhibitörlerine bağlı yaşamı tehdit eden yan etkiler (anjiyoödem, anürik renal yetmezlik) varlığında ve fetal renal gelişim üzerine etkilerinden dolayı gebelikte, ACE inhibitörleri kullanımı kesin olarak kontrendikedir. Düşük kan basıncı durumlarında (sistolik kan basıncı 80 mmHg'nın altında), 3 mg/dL'nin üzerinde kreatinin veya 5.5 mmol/L'nin üzerinde serum potasyum değerlerinde ve bilateral renal arter stenozu varlığında dikkatle kullanılmalıdır. Düşük kan basıncı değerleri olup kardiyojenik şok riski altında olan hastalarda, ilk önce diğer KY tedavileri ile stabilizasyon sağlanıp daha sonra ACE inhibitörü tedavisi başlanmalıdır (20).

ACE inhibitörü preparatlarının birbirlerine karşı üstünlüğü olup olmadığı ispatlanmamış olsa da klinik çalışmalarda mortalite ve morbidite üzerine etkinliği kanıtlanmış ACE inhibitörlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir, çünkü bu ajanların hastalığın doğal seyrini değiştiren dozları bellidir.

Geniş, kontrollü çalışmalarda kullanılan dozlara göre ACC/AHA kılavuzunda KY'de kullanılması önerilen ACE inhibitörleri ve dozları Tablo 11'de görülmektedir (20).

**Tablo 11.** ACC/AHA kılavuzunda KY'de kullanılması önerilen ACE inhibitörleri ve dozları

<b>İlaç</b>	<b>Başlangıç dozu</b>	<b>Maximum doz</b>
Kaptopril	6.25 mg tid	50 mg tid
Enalapril	2.5 mg/gün	10-20 mg bid
Lisinopril	2.5-5 mg/gün	20-40 mg/gün
Kinapril	5 mg/gün	20 mg bid
Perindopril	2 mg/gün	8-16 mg/gün
Ramipril	1.25-2.5 mg/gün	10 mg/gün
Fosinopril	5-10 mg/gün	40 mg/gün
Trandolapril	1 mg/gün	4 mg/gün

ACE inhibitörleri ile tedaviye düşük dozlar ile başlanmalı, hasta tolere ettiği sürece dozlar kademeli şekilde artırılmalıdır. Tedavi başlangıcından itibaren ilk bir-iki hafta içerisinde renal fonksiyonlar ve serum potasyum değerleri değerlendirilmeli, özellikle daha önce hipotansif olanlarda, diyabetiklerde, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk saptananlarda, hiponatremiklerde ve potasyum desteği alan hastalarda periyodik olarak değerlendirilmelidir. Sıvı retansiyonunun ACE inhibitörlerinin yararlı etkilerini azaltması ve sıvı deplezyonunun ACE inhibitörlerinin yan etkilerini artırıcı etkileri olması nedeniyle diüretikler ile hastanın sıvı durumu dikkatli şekilde ayarlanmalıdır. Kademeli şekilde klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış dozlara çıkılmalıdır. Lisinopril ile yapılan "Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS)" çalışmasında yüksek dozlar ile hospitalizasyon riski azalmış fakat yüksek dozlar ile düşük dozlar arasında semptomatik durum ve mortalite açısından fark saptanmamıştır (39). ACE inhibitörü tedavisi altında semptomatik düzelme olmasa bile, ölüm ve hospitalizasyon riskini azalttığı kanıtlanan bu ilaçlara devam edilmelidir. Hemodinamik olarak kararsız olan hastalarda, bu ilaçların hemodinami üzerine olan etkileri ile diüretiklerin ve iv vazokonstrüktör ajanların etkilerini değiştirebilmeleri nedeniyle özellikle diüretiklere dirençli vakalarda, stabilizasyon sağlanıncaya kadar bu ilaçların kesilmesi yerinde olacaktır.

Geniş ölçekli çalışmalarda aspirinin kinine bağlı prostaglandin sentezini azaltılarak ACE inhibitörlerinin hemodinamiye olan yararlı etkilerini azaltabileceği iddia edilmiştir. Ancak henüz eldeki kanıtlar günlük uygulamada iki ajanın birlikte kullanılmamasını

sağlayacak düzeyde değildir (20,28,31). Şüphe varsa aspirin dışı bir antiplatelet ajan kullanılabilir (örneğin; klopidogrel).

ACE inhibitörü tedavisinin en sık gözlenen yan etkisi hipotansiyondur. Özellikle dozların kademeli olarak arttırıldığı dönemde, hipovolemiklerde ve şiddetli hiponatremisi olanlarda hipotansiyon gelişme riski daha yüksektir. Tedavi sırasında hipotansiyon gelişirse, birlikte kullanılan diüretik dozu azaltılmalı ve/veya tuz alımı arttırılmalıdır. Tedavinin diğer sık görülen yan etkisi böbrek fonksiyonlarında bozulmadır ve bu yan etki özellikle renal perfüzyonunun RAS'ne bağlı olduğu hastalarda (NYHA sınıf IV veya hiponatremik hastalar) belirgindir. Risk, bilateral arter stenozu olan veya nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanan hastalarda belirgin derecede artmıştır. Renal fonksiyonlar genellikle birlikte kullanılan diüretik dozu azaltılarak düzeltilebilir. Sıvı retansiyonu nedeniyle diüretik dozunun azaltılmadığı durumlarda, kreatinin düzeylerinde hafif derecedeki yükselmeler kabul edilebilir. ACE inhibitörü tedavisi alan hastalarda, özellikle tedavi ile böbrek fonksiyon testi bozulanlarda, potasyum tutucu diüretik alanlarda ve oral potasyum desteği alan hastalarda hiperkalemi açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavi altında kinin artışına bağlı olarak öksürük gözlenebilir, bu durumda öksürüğün pulmoner konjesyondan kaynaklanmadığından emin olunduktan sonra hasta tolere edebildiği sürece tedaviye devam edilmeli, tolere edemezse anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) ilaçlara geçilmelidir. Tedavi altında %1'den az sayıda hastada anjiyoödem gelişebilir, bazen bu komplikasyon yaşamı tehdit edebilir. Böyle bir yan etkinin gözlemlendiği hastalarda ömür boyu tedavi kesilmeli ve böyle hikayesi olan hastalara ACE inhibitörleri başlanmamalıdır.

### **3.1.10.3.2.2. Beta-Blokerler**

Kalp yetersizliğinin tanınmaya başlandığı 100 yıl öncesinden başlayarak şiddetli KY'nde taşikardi, kütanöz vazokonstrüksiyon, diaforez ve azalmış idrar miktarı izlenmiş, tüm bu bulguların KY'nde artmış olan adrenerjik aktiviteden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu görüş 40 yıl önce florometrik assay KY hastalarında serum norepinefrin düzeylerinde artışın ve kardiyak nörotransmitter depolarında azalmanın gösterilmesi ile desteklenmiştir. Adrenerjik sistem aktivasyonunun, disfonksiyone ventrikül üzerine pozitif inotropik etki yaptığı ve oluşturduğu vazokonstrüksiyon ile düşük kardiyak output varlığında vital organların perfüzyonuna yardımcı olduğu düşünülmüştür. Bu hipotez kısa dönemli beta-bloker uygulaması ile şiddetli KY hastalarında hayatı tehdit edecek derecede yetersizlik bulgularının artmasının izlenmesi ile desteklenmiştir (18).

Günümüzde adrenerjik sinir sistemi ile yetersizlikli kalp arasındaki ilişkinin ilk zamanlarda düşünüldüğünden çok daha kompleks olduğu anlaşılmıştır. Kalbin kronik olarak artmış adrenerjik sistem ile uyarılması hipertrofiye, iskemiye ve kardiyomiyositler üzerinde büyüme ve oksidatif stres artışına yol açarak programlı hücre ölümüne (apoptoz) neden olmaktadır (13,17,18). Ayrıca, artmış sempatik tonus, yol açtığı hipokalemiye eğilimin de yardımı ile kardiyomiyositlerin otomatisite özelliklerini arttırmakta, aritmi gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Tüm bu zararlı etkiler alfa-1, beta-1 ve beta-2 reseptörleri aracılığıyla oluşturulmaktadır. Adrenerjik sinir sisteminin disfonksiyone ventrikül üzerine olumsuz etkileri olduğu, KY hastalarında beta-blokajın klinik seyir üzerine olan etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalarla da desteklenmiştir. Orta şiddette semptomatik hastaların (NYHA sınıf II-III) çalışıldığı geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar olan "U.S Carvedilol Heart Failure Trials Program", "Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure Study (MERIT-HF)" ve "Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)" çalışmaları aktif tedavi grubunda gözlenen anlamlı mortalite ve morbidite azalmasından dolayı erken sonlandırılmıştır (40-42). "The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)" çalışmasında şiddetli KY olan hastalarda da (NYHA sınıf IV) karvedilol verilen grupta anlamlı mortalite ve morbidite azalması saptanmıştır (43).

"Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)" çalışmasında postinfarktüs sol ventrikül disfonksiyonu olup, ACE inhibitörü kullanan hastalarda tedaviye karvedilol eklenmesinin etkileri araştırılmış ve hem ACE inhibitörü hem de beta-bloker kullanan grubun en iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (44).

Beta-bloker ajanların sol ventrikül fonksiyonları ve boyutları üzerine olan etkisi çok olumludur. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan KY hastalarında sol ventrikül "remodelling"ini ve EF'nu bu derecede iyileştirdiği gözlenen başka bir farmakolojik ajan yoktur (18). Bu nedenle beta-bloker tedaviye herhangi bir kontrendikasyon yoksa sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı stabil KY bulguları gösteren tüm hastalara, hastalık progresyonunun engellenmesi için beta-bloker başlanmalıdır (45). Tedavinin uzun dönemde izlenen bu yararlı etkilerine rağmen tedavi başlangıcından sonra kısa dönemde klinikte ağırlaşma izlenebilir. Beta-adrenerjik blokajın erken döneminde ilk haftalarda azalan sol ventrikül EF, dört hafta içinde düzeler ve sonra giderek artar. Bu nedenle beta-bloker tedavisine küçük dozlarla başlanmalı, hastanın tolerabilitesine göre doz arttırılmalıdır.

Örneğin; çalışmalarda karvedilole günde iki kez 3.125 mg, bisoprolole günde 1.25 mg, metoprolole günde 5 mg dozunda başlanıp doz giderek arttırılmıştır. Ulaşılması gereken hedef dozlar olarak çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış dozlar hedef alınmalıdır. Bu dozlar karvedilol için 50-100 mg/gün, bisoprolol için 5-10 mg/gün, metoprolol için 150-200 mg/gündür (46). 2005’de güncellenen ESC kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavisi klavuzunda nebivolol, etkinliği kanıtlanmış beta blokerler sınıfında sınıf I, kanıt düzeyi A olarak önerilmektedir. Başlangıçta sıvı retansiyonu olan hastalar, kısa dönemde sıvı retansiyonu artışı ve semptomlarda ağırlaşma açısından en fazla risk altında olan hastalardır. Bu nedenle tedaviye başlanmadan önce hastanın sıvı retansiyonu bulguları göstermediğinden emin olunmalıdır. Tedavi başlangıcından sonra hastalar günlük kilo takibi ve kötüleşen KY bulguları açısından dikkatle takip edilmeli, semptomlar eşlik etsin veya etmesin vücut ağırlığında artış gözlemlendiğinde birlikte verilen diüretik dozu arttırılmalıdır.

Beta-bloker tedavinin başlangıcından sonra, özellikle alfa-bloker özelliği de olan ajanların (karvedilol) kullanılmasından sonra semptomatik hipotansiyon izlenebilir. Karvedilolün vazodilatör etkileri özellikle tedavi başlangıcından veya doz artımından 24-48 saat sonra görülür ve genellikle tekrarlayan dozlardan sonra doz değişikliği yapılmassa bile kaybolur. Semptomatik hipotansiyon gelişme riski ACE inhibitörünün ve beta-blokerin günün değişik zamanlarında verilmesi ile azaltılabilir. Bu yaklaşım etkisiz olursa ACE inhibitörünün dozu geçici olarak azaltılabilir. Bu durumda diüretik dozu da azaltılabilir, fakat diüretik dozunun azaltılması beta-bloker tedavinin kısa dönemdeki olumsuz etkilerinin görülme riskini arttırır.

Bu şekilde dikkatli izlem ile dozlar titre edilerek arttırılırsa hastaların yaklaşık %85’inde tedavinin kısa dönem ve uzun dönemde iyi tolere edildiği ve hedeflenen dozlara çıkılabildiği bildirilmiştir (20). Hedef dozlara çıkıldıktan sonra tedavinin idamesinde genellikle her hangi bir sorunla karşılaşmaz. Hastalara tedaviye klinik cevabın hemen gözlenmediği anlatılmalı, semptomlarda azalma olmasa bile uzun dönem tedavinin majör klinik olayları engellemek açısından önemi belirtilmelidir. Tedavinin ani kesilmesinden, klinik dekompanzasyona yol açabileceği için kaçınılmalıdır.

Uzun dönem beta-bloker tedavisi altında olan hastalarda klinik bozulma izlenirse, beta-bloker tedavinin kesilmesi kliniği daha da bozacaktır. Sıvı retansiyonu bulguları gelişen hastalarda diüretik dozu arttırılmalı, beta-bloker tedaviye devam edilmelidir. Eğer klinik dekompanzasyon, hipoperfüzyon bulguları ile karakterize ise veya pozitif inotropik destek

gerekiyorsa beta-bloker tedavi aşamalı olarak kesilmeli, klinik düzeldikten sonra aşamalı olarak tedaviye tekrar başlanmalıdır.

Beta-bloker tedavi altında gelişebilecek diğer bir yan etki bradikardi veya kalp bloklarıdır. Bu etkiler genellikle asemptomatik olmakla birlikte hemodinamiyi bozacak oranda bradikardik olan veya ikinci veya üçüncü dereceden kalp bloğu gelişen hastalarda dozun azaltılması, hatta tedavinin kesilmesi gerekebilir (20,45).

Yapılan çalışmalarda kullanılan dozlara göre ACC/AHA kılavuzunda KY’de kullanılması önerilen Beta-blokerler ve dozları Tablo 12’de görülmektedir (20).

**Tablo 12.** ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen Beta-bloker ve dozları

<b>İlaç</b>	<b>Başlangıç dozu</b>	<b>Maximum doz</b>
Bisoprolol	1.25 mg/gün	10 mg /gün
Karvedilol	3.125 mg bid	25 mg bid 50 mg bid (> 85 kg hastalar)
Metoprolol succinate	12.5 to 25 mg/gün	200 mg/gün

### 3.1.10.3.2.3. Aldosteron Antagonistleri

Önceden aldosteronun KY patofizyolojisindeki öneminin yalnızca sodyum retansiyonunu ve potasyum kaybını arttırması olduğu, KY tedavisinde verilen optimal dozdaki ACE inhibitörü tedavisinin aldosteron üretimini yeterince baskılayacağı düşünülmekte idi. Günümüzde, uzun süreli ACE inhibitörü tedavisi altında hem anjiyotensin II hem de aldosteron moleküllerinin kaçış fenomeni gösterdikleri bildirilmiştir (47). Aldosteron düzeyleri KY hastalarında, artan üretimden ve bozulan hepatik klerensten dolayı normal düzeyin 20 katına ulaşabilir (18,47). Anjiyotensin II ve aldosteron konsantrasyonlarının sürekli yüksek seyretmesi endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres artımı yolu ile anormal vazomotor reaktiviteyi ve baroreseptör disfonksiyonunu arttırır. Ayrıca, aldosteronun organ fibrozisini arttırıcı etkisi de bildirilmiştir (47). Tüm bu bilgiler ışığında aldosteron antagonizminin KY hastalarındaki etkisini araştırmak için 1999 yılında EF’nun %35 ve altında olduğu, ACE inhibitörü, loop diüretigi, çoğu vakada digoksin ve az bir kısımda beta-bloker tedavisi altında olan 1,663 hastanın çalışıldığı plasebo kontrollü "The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)" çalışması düzenlenmiş, toplam mortalitede %30 azalma tespit edilmiştir (48). 25 mg spironolakton kullanılarak yapılan bu çalışmada, bu düşük doz ile ventriküler fonksiyonlarda iyileşme saptanmış, efor

kapasitesinin arttığı izlenmiştir. Hem progresif KY'ne bağlı ölümlerde hem de ani kalp ölümüne bağlı ölümlerde azalma saptanmıştır. Bu sonuçlardan sonra spironolakton tedavisi KY tedavisinin bir parçası olarak kabul edilmiş, 2005 yılı ACC kılavuzunda diüretik, digoksin, ACE inhibitörü ve beta-bloker tedavisi altında halen semptomatik ağır KY olan hastalara spironolakton başlanması önerilmiştir (20). Bu kılavuza göre, tedavi başlangıcında hastanın potasyum düzeyi 5.0 mmol'ün, serum kreatinin değeri ise 2.5 mg/dL'nin altında olmalıdır. Hayatı tehdit eden bradiaritmilere neden olabilen hiperkalemi gelişme riski nedeniyle tedavi sırasında potasyum düzeyleri yakından takip edilmeli, serum potasyum değerleri 5.0 mmol/L'nin üzerine çıkarsa dozlar azaltılmalı veya kesilmelidir. RALES çalışmasında tedaviye bağlı yan etkiler olarak hiperkaleminin yanında ağırlı jinekomasti de bildirilmiştir. Spironolakton tedavisinin hafif-orta şiddetli kalp yetersizliği hastalarındaki rolü hakkında yeterli veri olmadığı için ACC kılavuzunda, bu hastalara rutin spironolakton tedavisi önerilemediği belirtilmiştir.

Aldosteron antagonistlerinin "remodelling" üzerine etkisini araştırmak için düzenlenen ve 2003 yılında yayınlanan "Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)" çalışmasında selektif bir aldosteron antagonisti olan eplerenon tedavisinin sol ventrikül disfonksiyonu ile komplike olmuş ( $EF \leq 40\%$ ) MI sonrası mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri araştırılmıştır<sup>49</sup>. Eplerenon tedavisi alan grupta 16 aylık takip sonunda %15 mortalite azalması bildirilmiştir. KY'ne bağlı hospitalizasyonda ise %15 azalma saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda kullanılan dozlara göre ACC/AHA kılavuzunda KY'de kullanılması önerilen Aldosteron antagonistleri ve önerilen dozlar Tablo 13'de görülmektedir (20).

**Tablo 13.** ACC/AHA klavuzunda KY'de kullanılması önerilen Aldosteron antagonistleri ve dozları

İlaç	Başlangıç dozu	Maximum doz
Spironolakton	12.5 to 25 mg/gün	25 mg/gün yada bid
Eplerenone	25 mg/gün	50 mg/gün

#### 3.1.10.3.2.4. Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri

Anjiyotensin reseptör antagonistleri, anjiyotensin II etkilerini anjiyotensin I reseptör seviyesinde bloke eder. Anjiyotensin II üretiminde ACE dışında başka yolların da bulunması



ve kronik ACE inhibitörü tedavisi altında gözlenen kaçış fenomeninden dolayı, bu ajanların RAS üzerine daha spesifik etkileri olduğu düşünülebilir. Ancak bu ajanlar ile ACE inhibitörleri tedavisi sırasında gözlenen ve tedaviye katkısı olduğu düşünülen kinin düzeyinde yükselme beklenmez. ARB grubu ilaçlarla yapılmış klinik çalışmalardan elde edilen deneyim ACE inhibitörlerine kıyasla sınırlıdır, ancak bugüne kadar KY hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda ARB'nin etkinliğinin ACE inhibitörleri ile benzer olduğu, fakat üstün olmadığı saptanmıştır. Kronik KY'de ACE inhibitörleri ve ARB kombinasyonu ise ek bir fayda sağlamamıştır (18,20). Semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada [Valsartan in Heart Failure (Val-HeFT)], ACE inhibitörü tedavisine valsartan eklenmesi, kombine ölüm ve kardiyovasküler olay oranlarında azalmaya, KY klinik bulgu ve semptomlarında düzelmeye neden olmuştur (50). Ancak ACE inhibitörü, beta-bloker ve valsartan alan grupta yan etki oranı ve mortalite artmıştır. “Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)” çalışmasında kronik KY olan hastalarda kandesartan, beta blokerler ile olumsuz etkileşime girmediği öne sürülmüştür (51).

Bu bilgiler ışığında ACC kılavuzu, KY tedavisinde ARB'lerin ACE inhibitörlerine tercih edilmemesini, ancak ACE inhibitörü tedavisi altında kinin metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan, hastanın tolere edemeyeceği şiddette öksürük veya anjiyoödem gelişmesi halinde ACE inhibitörü yerine kullanılmasını önermektedir.

Aynı kılavuzda, ARB'nin ACE inhibisyonu ile kombinasyonu hakkında yorum yapmak için ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu, mevcut bilgiler ışığında ACE inhibitörleri ile ARB yerine beta-bloker kombinasyonunun daha yararlı olduğu ifade edilmiştir.

Geniş, kontrollü çalışmalarda kullanılan dozlara göre ACC/AHA kılavuzunda KY'de kullanılması önerilen ARB ve önerilen dozlar Tablo 14'de görülmektedir (20).

**Tablo 14.** ACC/AHA klavuzunda KY'de kullanılması önerilen ARB ve dozları

<b>İlaç</b>	<b>Başlangıç dozu</b>	<b>Maximum doz</b>
Kandesartan	4 to 8 mg/gün	32 mg/gün
Losartan	25 to 50 mg/gün	50 to 100 mg/gün
Valsartan	20 to 40 mg bid	160 mg bid

### **3.1.10.3.2.5. Hidralazin Ve İzosorbid Dinitrat**

İzosorbid ve dinitrat kombinasyonu başlangıçta periferik kan damarları üzerinde dilatasyon yapıcı etkilerinden dolayı KY tedavisinde kullanılmış, daha sonra yapılan klinik çalışmalarda plaseboya göre mortalite üzerine olumlu etkileri oldukları saptanmıştır.

ACE inhibitörlerinin kullanıma girmesinden sonra iki grup ilacı karşılaştırmak için düzenlenen "Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT)" çalışmasında hidralazin-izosorbid dinitrat grubunda efor kapasitesinde enalapril kullanan gruba göre daha fazla artış saptanmış olsa da enalaprilin sağkalım üzerine etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür (52,53).

Günümüzde hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin ACE inhibitörü veya beta-bloker tedavisi ile kombinasyonu hakkında veri yoktur. ACC kılavuzunda, hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin hipotansiyon, renal yetmezlik veya öksürük ve anjiyoödem nedeniyle ACE inhibitörü tedavisini tolere edemeyen hastalarda ACE inhibitörü yerine kullanılabilmesi belirtilmiştir (20). Çoklu ilaç kullanımının tedaviye uyumu güçleştirmesinden ve hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisi ile sık karşılaşılan yan etkilerden ötürü, son iki durumda genellikle ARB'ler tercih edilmektedir.

ACC/AHA-2004 kılavuzunda sistolik sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp KY'nin farmakolojik tedavisi Tablo 15'de görülmektedir (20).

**Tablo 15.** ACC/AHA kılavuzunda Sistolik sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliğinin farmakolojik tedavisi

NYHA	SEMPTOMLAR İÇİN	SAĞKALIM/MORBİDİTE İÇİN (zorunlu tedavi)	SEMPTOMLAR İÇİN (Eğer ACE inhibitörü ya da Beta bloker tolere edilemezse)
<b>SINIF I</b>	Diüretiği azaltın/kesin	ACE inhibitörüne devam eğer Mİ geçirmişse beta bloker ekleyin	
	↑	↑	
<b>SINIF II</b>	Sıvı retansiyonuna bağlı olarak +/- diüretik	İlk seçilecek tedavi ACE inhibitörü	Eğer ACE inhibitörü tolere edilemiyorsa ARB ya da eğer beta bloker tolere edilemiyorsa ACE inhibitörü+ARB
	↑	↓	
<b>SINIF III</b>	+ diüretik + dijital Eğer hala semptomatikse ve tolere edebilirse + nitrat/hidralazin	Beta bloker ekleyin	Eğer ACE inhibitörü tolere edilemiyorsa ARB
	↑	↓	
<b>SINIF III</b>	+ diüretik + dijital Eğer hala semptomatikse ve tolere edebilirse + nitrat/hidralazin	ACE inhibitörü ve beta bloker Spironolakton ekleyin	Ya da eğer beta bloker tolere edilemiyorsa ACE inhibitörü+ARB
	↑	↓	
<b>SINIF IV</b>	+ diüretik + dijital + nitrat/hidralazin + geçici inotropik destek	ACE inhibitörü beta bloker spironolaktone devam	Eğer ACE inhibitörü tolere edilemiyorsa ARB Ya da eğer beta bloker tolere edilemiyorsa ACE inhibitörü+ARB

#### 4.1.10.4. Refrakter Son Dönem Kalp Yetersizliğinde Tedavi

Çoğu KY hastası uygulanan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviye yanıt verir ve hem yaşam kalitesi düzelir hem de yaşam süresi artar. Ancak bir kısım hastada optimal tedaviye rağmen semptomlarda düzelme gözlenmez. Bu hastalarda minimal eforla hatta dinlenme halinde dahi semptomlar izlenir, çoğunda kardiyak kaşeksi hali mevcuttur ve genellikle yoğun tedavi için uzamış hospitalizasyona ihtiyaç duyulur. Bu hastalara mekanik dolaşım destek, sürekli intravenöz pozitif inotropik infüzyonu ve kardiyak transplantasyon gibi ileri tedavi stratejileri uygulanmalıdır.

Bir hastanın refrakter KY kliniğinde olduğunu söylemek için, kliniği ağırlaştır eden faktörler saptanmalı ve tüm konvansiyonel medikal tedavilerin doğru şekilde uygulandığından emin olunmalıdır.

Son evre KY hastalarında kritik aşama, sıvı retansiyonunun tanınması ve sıkı şekilde kontrol altına alınmasıdır. Kalp yetersizliği tablosu ilerledikçe eşlik eden renal perfüzyondaki azalmadan dolayı diüretiklere böbreklerin cevabı azalır. Bu hastalara giderek artan dozlarda loop diüretiği verilmesi, yanıt yetersiz olursa loop diüretiğine komplementer etkinliği olan başka bir diüretik (örneğin; metazolol) eklenmesi faydalı olabilir. Hasta halen semptomatikse hastanın intravenöz diüretik tedavisi için hospitalizasyonu düşünülmelidir. Bu durumda intravenöz diüretiğe verilen yanıtla ilgili olarak, renal perfüzyonu arttıran ajanların (intravenöz dopamin ve dobutamin) infüzyonu da gerekli olabilir. Böyle bir tedavi ile genellikle idrar çıkarmasında önemli oranda artış görülür fakat bu artışa, özellikle hasta ACE inhibitörü de alıyorsa, azotemide artış eşlik eder. Renal fonksiyonlar stabilize olmuş ise serum üre ve kreatinin düzeylerindeki hafif artışlar tedavi yoğunluğunu etkilememelidir. Ancak renal disfonksiyon derecesi ağır ise ve ödem tedaviye dirençli hale gelmiş ise sıvı retansiyonu kontrolü için ultrafiltrasyon veya hemofiltrasyon gerekebilir (54).

Son dönem KY hastalarında dolaşım hemostazı için nörohumoral mekanizmaların önem kazanmasından dolayı, nörohumoral antagonist tedavinin tolere edilmesinde güçlükler olabilir. Son dönem hastalarda ACE inhibisyonu ile hipotansiyon ve renal yetmezlik riski, beta-bloker tedavisinden sonra ise KY kliniğinin ağırlaşma riski artmıştır. Her iki tedavi de sistolik kan basıncı 80 mmHg'nın altında ise veya periferik hipoperfüzyon bulguları mevcutsa verilmemelidir. Hastalarda önemli sıvı retansiyonu varsa veya yakın zamanda intravenöz inotropik ajan gereksinimi olmuşsa beta-bloker tedavi uygulanmamalıdır. Beta-bloker ve ACE inhibitörü tedavisi çok düşük dozlardan başlanmalı ve intolerans açısından çok yakın takip altında dozlar titre edilerek arttırılmalıdır.

Refrakter KY hastaları sıklıkla klinik bozulmalardan dolayı hospitalize edilmekte ve hospitalizasyon sırasında kardiyak performansı, diürezi arttırmak ve kliniğin stabil hale gelmesini sağlamak için pozitif inotropik ajan ve vazodilatör ilaç infüzyonları yapılmaktadır. Terapötik ajan seçimi ve doz titrasyonu açısından rehber olacak hemodinamik izlem için pulmoner arter kateteri kullanılabilir, ancak pek çok ajanın kısa dönem hemodinamik etkileri dışındaki mekanizmalarla yararlı etkileri olduğu için bu yaklaşımın önemi sorgulanmaktadır. Klinik durumun stabilize ettiği hastalarda, mümkün olan en kısa süre içinde semptomatik düzelmeyi devam ettirecek ve ileride tekrar klinik bozulmayı engelleyecek şekilde

düzenlenen oral tedavi rejimine geçilmeye çalışılmalıdır. Oral tedaviye geçilemeyen hastalarda sürekli inotropik ajan infüzyonuna geçilebilir. Bu strateji genellikle kardiyak transplantasyon için bekleyen hastalarda zaman kazanmak için, transplantasyon için uygun olmayan hastalarda ise semptomların palyasyonu için uygulanmaktadır. İnotropik destek gereksinimi kalmamış hastalara hospitalizasyon sırasında veya hastane dışında intermittan inotropik infüzyonu kesinlikle önerilmemektedir.

Refrakter kalp yetersizliğinde etkisi kanıtlanmış tek cerrahi yöntem kalp transplantasyonudur. Son dönem kalp yetersizliği için alternatif cerrahi ve mekanik yaklaşımlar da gelişim aşamasındadır. Sol ventrikül dilatasyonuna bağlı ciddi mitral yetmezliği olan hastalarda mitral kapak tamiri veya mitral kapak replasmanı ile hemodinamik ve klinik iyileşme bildirilmiştir, ancak henüz bu işlemin ventriküler fonksiyon, klinik durum ve sağkalım üzerine etkilerini araştıran kontrollü çalışma yapılmamıştır. Majör bir kardiyak olay geçirmiş hastalarda (örneğin; miyokardiyal iskemi, postkardiyotomik şok, fulminan miyokardit) erken dönemde veya kalp transplantasyonu için bekleyenlerde, dolaşım desteği sağlamak üzere kullanımı onaylanmış ekstrakorporal cihazlar mevcuttur. Benzer hemodinamik yarar sağlayan sol ventrikül yardımcı cihazları da geliştirilmiştir, bu cihazların çoğu implante edilebilir cihazlardır ve hastane ortamı dışında da kullanılabilirler. Bu cihazların kalp transplantasyonu için uygun olmayan hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bazı merkezlerde uygulanan sol ventrikülektomi (Batista operasyonu) ve kardiyomiyoplasti operasyonları ile klinik gelişme gösterilememesi ve yüksek mortalite oranları izlenmesi nedeniyle, bu işlemler refrakter kalp yetersizliğinde önerilmemektedir (20).

Biventriküler pacemaker ile yapılan kardiyak resenkronizasyon tedavileri bu grupta uygulanan, semptomatik düzelme ile birlikte yaşam süresinde uzama sağladığı gösterilmiş tedavi yaklaşımıdır (54).

### **3.1.10.5. Kalp Yetersizliği Hastalarında Antiaritmik Tedavi**

#### **3.1.10.5.1. Supraventriküler Aritmiler**

Miyokardiyal ileti sisteminde iskemiye, inflamasyona, fibrozise ve yaşlanmaya bağlı olarak kardiyomiyositler ve interstisyel dokuda meydana gelen değişikliklere benzer değişiklikler meydana gelir. Kalp yetersizliği hastalarında miyokardiyal hastalığın atriyumları da etkilemesi veya hacim veya basınç yüküne bağlı atriyal duvarların gerilmesine bağlı

olarak supraventriküler aritmiler sık görülür. Bu hastalarda en sık görülen supraventriküler aritmi AF'dur (28).

Supraventriküler aritmilerin KY hastalarında yaptığı zararlı etkiler üç mekanizma ile açıklanabilir (20):

1. Aritmi esnasında atriyumdaki staz, hastaları pulmoner veya sistemik emboliye yatkın hale getirir.

2. Diyastol sonu basıncı artmış ventrikülün doluşuna atriyal kontraksiyonun etkisinin kalkması ile ventriküler doluş, dolayısıyla kardiyak output azalır.

Supraventriküler aritmiye hızlı ventriküler yanıt, hem kuvvet-frekans ilişkisinin bozulmasına bağlı olarak kardiyak kontraksiyonu bozar (hızlı ventriküler yanıt sürekli olursa taşikardiye bağlı KMP gelişir) hem de diyastol süresinin kısalmasına bağlı olarak ventriküler relaksasyonda anormalliklere neden olur.

KY hastalarında atriyumlarda meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı olarak sinüs ritminin sağlanması ve idamesinde zorluklar olabilir. Genellikle sinüs ritminin idamesi için sınıf I veya sınıf III antiaritmik ilaçların kullanılması gerekir. Yapılan geniş ölçekli çalışmalar sonunda bu ilaçların kullanıldığı hastalarda prognozun, bu ajanların kardiyodepresif ve proaritmik etkilerine bağlı olarak daha kötü olduğu bildirilmiştir (55,56). Bu nedenle KY hastalarında atriyal transport fonksiyonu bozulmasına bağlı olarak hemodinami etkilenmediği sürece ritm kontrolü yerine hız kontrolü önerilmektedir (57).

Klinik uygulamada KY hastalarında supraventriküler aritminin hızını kontrol altına almak için en sık kullanılan ajan digoksindir. Digoksinin atriyoventriküler ileti yavaşlatıcı etkisi daha çok istirahat halinde belirgin olup, efor sırasında bu etki azalır. Beta-bloker ajanların efor sırasında ventriküler hız yavaşlatıcı etkileri digoksinden daha güçlüdür. Verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri ventriküler disfonksiyonunu arttıracaklarından dolayı kullanılmamalıdır. Hangi ajan kullanılırsa kullanılsın, amaç kalp hızını istirahat halinde 80-90 atım/dakika, hafif efor halinde 120-130 atım/dakikanın altında tutmak olmalıdır.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda oral antikoagülanlar ile inme riskinin azaltıldığı gösterildiği için hız düşürücü tedaviye mutlak olarak varfarin tedavisinin de eklenmesi önerilmektedir (58).

### **3.1.10.5.2. Ventriküler aritmiler**

Kalp yetersizliği hastalarında ventriküler "remodelling" sürecine bağlı olarak meydana gelen değişiklikler sonucunda uyarı iletimde homojenite bozulur, ventriküler aritmilere eğilim artar.

Kalp yetersizliği hastalarında ani kalp ölümlü riski genel popölasyona göre altı ile dokuz kat daha fazladır ve KY hastalarında total mortalitenin %30-70'inden ani kalp ölümlünün sorumlu olduğu bildirilmiştir (59). Ventriküler aritmiler için antiaritmik kullanımı yalnızca ağır, semptomatik ve uzamış (sustained) aritmi durumlarında önerilmektedir. Bu durumda etkinliği kanıtlanmış ajan olarak amiodaron kullanılması gerektiği bildirilmiştir (31).

Asemptomatik prematüre ventriküler kompleksler veya sürekli olmayan (nonsustained) ventriküler aritmiler için antiaritmik kullanılması önerilmemektedir. Kalp yetersizliğinde "Implantable Cardiovertor-Defibrilator (ICD)" kullanımının, ventriküler fibrilasyon veya sürekli (sustained) ventriküler taşikardi gibi hayatı tehdit eden aritmi varlığında veya post-MI hastalarda ani kalp ölümlü için yüksek risk altında olan hastalarda yeri vardır.

Elektrofizyolojik çalışmalara, iskemik kökenli sol ventrikül disfonksiyonu olup, devamlı olmayan VT atakları geçiren yüksek riskli hastalarda ihtiyaç duyulabilir (31).

## **3.2. POZİTİF İNOTROPİK İLAÇLAR VE LEVOSİMENDAN**

### **3.2.1. Pozitif İnotropik İlaçlar**

Dekompanse KY tedavisinin hedefleri, kısa dönemde hastanın hemodinamik fonksiyonlarının düzeltilmesi ve semptomlarının iyileştirilmesi; uzun dönemde hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, hastaneye yatışların azaltılması ve sağkalımın uzatılması olmalıdır. Günümüzde Kalp yetersizliği'nin akut dekompanseasyonunun tedavisinde sıklıkla diüretikler, vazodilatörler ve pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun neden olduğu dekompanse KY olan hastaların kısa dönem tedavisinde hemodinamik bozukluğu ortadan kaldırmak ve semptomları iyileştirmek amacıyla intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir rol oynamaktadır (60,61).

Klinikte sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan olguların tedavisinde kullanılan pozitif inotropik ajanlar üç ana grupta değerlendirilebilir.

- a) Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek yada beta adrenerjik reseptörleri uyurarak hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu arttıran ilaçlar: Milrinon, amrinon, dopamin, dobutamin.
- b) Hücre içi sodyum konsantrasyonunu arttıran ilaçlar: Digoksin, digitoksin.
- c) Yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ilaçlar: Pimobendan, levosimendan.

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KY'nin kısa süreli tedavisinde önemli rol oynar (62). Günlük uygulamada bu amaçla sıklıkla beta adrenerjik agonistler (dopamin, dobutamin) ve PDE III/IV inhibitörleri (amrinon, milrinon, enoksimon) kullanılmaktadır. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri cAMP üretimini artırarak, PDE inhibitörleri ise yıkımını inhibe ederek hücre içi cAMP düzeylerini artırıp, hücre içine kalsiyum girişini tetiklerler (60,61). Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması, troponin C ve kalsiyum bağlanabilirliğini artırır; troponin tropomiyozin kompleksinde değişikliğe yol açar; aktin miyozin arasındaki köprüleşmeyi kolaylaştırır; böylece, miyosit kontraktilesi artar (60,61). Hücre içine kalsiyum girişinin artışı, hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminin artışına neden olmaktadır (60,61). Öte yandan, hücre içi cAMP ve Ca<sup>+</sup> konsantrasyonu artışının kardiyotoksik olduğu da bildirilmiştir (60,61,63,64). Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve ard-depolarizasyon mekanizmaları ile aritmileri tetiklemektedir (63-65). Bu durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır (63-65). 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 (66-71). İnodilatör olarak da adlandırılan bu ilaçlar aynı zamanda periferik vazodilatasyon yaparlar. Böylece bozulmuş hemodinamiyi hızla düzeltir ve semptomatik iyileşme sağlarlar. KY sendromlu olgularda yapılan randomize kontrollü çalışmalar inodilatör ajanların aralıklı veya sürekli kullanımının mortalite ve morbiditeyi arttırabileceğini göstermiştir (68,72). Outcome of Prospective Trials of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronik Heart Failure (OPTIME-CHF) çalışmasında, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatırılan ancak pozitif inotrop gerektirmeyen 951 hastaya 48 saat süre ile milrinon infüzyonu uygulanmıştır. Özellikle iskemik nedenli kalp yetersizlikli alt grupta daha belirgin olmak üzere ölüm ve tekrarlayan hastaneye yatışlar milrinon alanlarda plaseboya göre anlamlı olarak (%42 milrinon grubu; %36 plasebo grubu, p=0.01) daha yüksek bulunmuştur (67).



### 3.2.1.1. Dobutamin

Sıklıkla kullanılan diğerk bir ajan olan dobutamin beta adrenerjik reseptörleri üzerinden hücre içi cAMP konsantrasyonunu arttırarak hücre içine kalsiyum girişini tetikler ve bu yolla pozitif inotropik etki gösterir. Hücre içine kalsiyum girişinin artışı, hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminin artışına neden olmaktadır (60,61). Ayrıca, hücre içi cAMP ve Ca<sup>+</sup> konsantrasyonu artışının kardiyotoksik etki yaptığı da bildirilmiştir (60,61,63,64). Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve ard-depolarizasyon mekanizmaları ile aritmileri tetiklemektedir (63-65). Bu durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır (63-65). Dobutamin kalp yetersizliğinin dekompanzasyon döneminde semptomların iyileştirilmesinde kısa dönem için yararlı olmakla birlikte, uzun dönemde hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, ciddi ventrikül aritmilerini tetiklediği ve ani ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (66-71).

Dobutamin ile ilgili geniş kapsamlı olmamakla birlikte yapılan kontrollü klinik çalışmalarda varılan sonuç dobutaminin aritmi sıklığını arttırdığı ve klinik sonlanımı olumsuz etkilediği yönündedir. Dobutaminle yapılan Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST) çalışmasına sınıf III-IV KY olan 471 hasta alınmış, dobutamin 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 (6). Çalışmada, intravenöz dobutamin uygulamasının ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Sınıf III-IV KY 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 (68).

Başka bir çalışmada da sınıf III-IV KY olan 113 hastada dobutamin ve nitroprussidin etkileri karşılaştırılmış, dobutamin grubunda mortalite daha yüksek bulunmuştur (69). Son zamanlarda yayınlanan ve akut dekompanse KY ile hastaneye yatırılmış nitroglicerine, nesiritid, dobutamin ya da milrinon uygulanmış 65180 hastanın geriye dönük olarak değerlendirildiği Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) veritabanında, nitroprussid ve nesiritid alan hastalarda hastane içi mortalite pozitif inotropik

tedavi alan gruptan daha düşük bulunmuştur ( $p < 0.005$ ) (70).

Bir beta-adrenerjik agonist olan dopaminin de düşük dozlarda ( $< 2 \mu\text{g/kg/dk}$ ) yalnızca dopaminerjik reseptörleri etkileyerek vazodilatasyona neden olurken, daha yüksek dozlarda ( $> 2 \mu\text{g/kg/dk}$ ) beta-adrenerjik reseptörleri uyararak miyokardın kasılmasını ve kardiyak atım volümünü artırdığı bilinmektedir (62,71,72). Öte yandan,  $5 \mu\text{g/kg/dk}$ '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 KY olumsuz da etkileyebilmektedir (62,72).

Akut KY 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 (73). 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 (73).

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 (7).

### **3.2.2. 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 (7,60,63,65,75,76). Bu grup içinde klinik kullanıma girebilmiş ajanlar levosimendan ve pimobendandır. Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) çalışmasında, olumlu hemodinamik etkilerine karşın, pimobendanın plasebo ile karşılaştırıldığında aritmik olmayan ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir (77). Mortalitedeki bu artışın terapötik dozlarda PDE III inhibitörü etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür (78). Bu grup içinde etkinliği ve klinikte güvenli kullanımı ile öne çıkmış olan ajan levosimendandır.

### 3.2.2.1. Yeni Bir İnotropik Ajan: Levosimendan

Levosimendan, KY'nin akut alevlenmesinin kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, miyokardın kalsiyum duyarlılığını artıran ve vazodilatör etkiye sahip yeni bir inotropik ajandır (7,60,65,75-76,78,79). Terapötik dozlarda levosimendan, kardiyak troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin kalsiyuma olan duyarlılığını arttırır. Bu etki kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır. Sitolik kalsiyum sistolde daha fazla olduğu için, miyofilamanların üzerine olan etkisi sistolde daha belirgindir; böylece, düşük enerji tüketimi ile kontraktılite iyileşir (63,78). Buna karşın, kalsiyum konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği ya da iyileştiği ileri sürülmüştür (63,78). Diyastolik fonksiyonları genellikle bozulmuş olan terminal dönem KY hastalarında bu fonksiyonların daha fazla olumsuz etkilenmesine neden olmayacağı bildirilmiştir (63,78). Kaşıkçıoğlu ve ark. tarafından yapılan akut dekompanse KY 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 (80).

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 (60,81). Ayrıca, koroner arterlerde de vazodilatasyona neden olarak miyokard kan akımını artırdığı, buna karşın miyokardın oksijen tüketimini artırmadığı bildirilmiştir (81). 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 fonsiyonlarını iyileştirme potansiyeli olduğu ileri sürülmüştür (81).

Levosimendan İV yolla uygulanmaktadır. Aktifmetaboliti olan OR-1896'nın eliminasyon yarı ömrünün 75-80 saat olması nedeniyle, hemodinamik etkisi ilaç kesildikten sonra 7-9 gün devam etmektedir (78).

Ventrikül doluşu ya da çıkım yolunu etkileyen belirgin mekanik obstrüksiyon, ciddi böbrek ve karaciğer yetersizliği, ciddi hipotansiyon ve taşikardi, torsade de pointes öyküsü ya da levosimendana karşı bilinen aşın duyarlılığı olan hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (78).

En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, sersemlik, taşikardi, miyokard iskemisi, AF, ekstrasistol ve ventrikül taşikardisi olup görülme sıklıkları ile ilgili farklı oranlar verilmiştir (7,75,76,82,83).

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan akut KY kılavuzunda, düşük debili sistolik KY tedavisinde levosimendan sınıf IIa kanıt düzeyi B olarak önerilmiştir (73).

### **3.2.2.2. Levosimendan İle Yapılan Klinik Çalışmalar**

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

Ciddi, düşük atım volümlü, dekompanse KY olan hastalarda dobutamin ve levosimendanın etkinliğinin karşılaştırıldığı Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) çalışmasında birincil sonlanım noktası olan hemodinamik düzelme levosimendan grubunda daha belirgindir (%28'e karşı % 15, p=0.022) (7). Otuz günlük takiplerde KY'nde 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 gösterilmiştir. Aynı çalışmada, beta-bloker kullanan hastalarda, dobutamin grubu ile kıyaslandığında levosimendanın olumlu hemodinamik etkilerinin azalmadığı saptanmıştır.

Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure (CASINO) çalışmasına 600 hasta alınması tasarlanmış; ancak, levosimendan grubunda belirgin yarar gözlenmesi nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (83). 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 MI sonrası dekompanse KY gelişen hastalarda levosimendanın plasebo ile karşılaştırıldığı "Levosimendan in Patients with Left Heart Failure After Acute Myocardial Infarction (RUSSLAN)" 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) (76).

Bu çalışmalar levosimendanın bu grup hastaların tedavisinde ümit verici bir ajan olduğunu düşündürmekteyken, son dönemde ön verileri henüz özet olarak açıklanan Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy (REVIVE) ve Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE) çalışmaları farklı sonuçlar ortaya koymuştur.

Akut dekompanse KY olan 600 hastanın incelendiği REVIVE çalışmasında, standart

tedavi uygulanan grupla standart tedaviye levosimendan eklenen hastalar klinik semptom ve bulgular açısından kıyaslanmıştır. REVIVE I alt grubunda ilk 100 hastaya ait ön veriler özet olarak bildirilmiştir; levosimendan grubundaki klinik düzelmelerin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha iyi olduğu gösterilmiştir (%49'a karşı %33, p=0.2) (85).

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 (82). 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 AF'dur (%8 ve %2).

SURVIVE çalışmasında akut dekompanse KY olan 1327 hasta incelenmiştir (83). 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), KY (%12.3 ve %17.0), hipotansiyon (%15.5 ve %13.9) ve ventrikül taşikardisidir (%7.9 ve %7.3). Son iki çalışmada alınan sonuçların beklenenden farklı çıkması, uygulanan levosimendan infüzyon dozunun yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Dekompanse KY'nin parenteral tedavisinde yeni bir ilaç sınıfının ilk üyesi olarak levosimendanın etki mekanizması kardiyovasküler sisteme spesifik, klinik açıdan ilişkili iki özelliği taşır. Levosimendan hem miyokard, hem de damar düz kas hücrelerini bağımsız ancak birbirini tamamlayan mekanizmalarla etkilemektedir. Levosimendan, kardiyak troponin C'ye, kalsiyum bağımlı bir şekilde bağlanmak suretiyle sistol süresince miyofilamentlerin kalsiyuma olan hassasiyetini arttırarak pozitif inotropik etki gösterir (63-66). Levosimendan bu inotropik etkisini miyokardial oksijen ihtiyacını arttırmadan gösterir (64,65,67-69). Levosimendan,  $\beta$ -adrenerjik agonistlerden ve fosfodiesteraz inhibitörlerinden farklı olarak

hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırmadığından, yapılan çalışmalarda aritmojenik etkisi plasebo ile benzer bulunmuştur (18). Bu da diğer pozitif inotropalarda kesin olarak gösterilen aritmik mortalite artışının levosimendan ile oluşmayacağına işaret edebilir. Levosimendan ayrıca diyastol sırasında hücre içi kalsiyum birikimine neden olmadığından miyokardın normal diyastolik relaksasyonuna olanak sağlar (64), diğer pozitif inotropaların istenmeyen diyastolik disfonksiyon yapıcı etkilerine yol açmayabilir.

Levosimendanın ikinci bir etkisi de, damar düz kas hücre duvarında adenozin trifosfat bağımlı potasyum (KATP) kanallarına doğrudan bağlanarak vazodilatasyona neden olmasıdır (67). Vazodilatasyon sonucunda pulmoner kapiller kama basıncı, sistemik vasküler direnç ve ven tonüsünde sağladığı azaltma, dekompanse tablonun geri döndürülmesinde pozitif inotropik etkisine ek olumlu kabul edilen hemodinamik bir değişikliktir. Neden olduğu vazodilatasyonun koroner damarlar üzerinde de gösterilmesi iskemik kökenli kardiyomiyopatilerde faydalı olabilir (70).

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Hasta Grubu

01.06.2005 ile 01.08.2006 tarihleri arasında, dekompanse kalp yetmezliği tanısı olan ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde levosimendan veya dobutamin tedavisi verilen toplam 60 hasta rastgele yöntem ile seçildi. 30 hasta levosimendan grubu, 30 hasta ise dobutamin grubu olarak ayrıştırılarak tedavileri planlandı. Her iki gruba dahil edilen hastalar klasik KY tedavisi alan, optimal medikal tedaviyi almalarına rağmen ciddi semptomatik (NYHA sınıf III-IV) ve sol ventrikül EF %35'in altında, dekompanze kronik KY olan hastalar olarak belirlendi. On sekiz yaşından küçük, restriktif ya da hipertrofik kardiyomyopati, düzeltilmemiş kapak darlığı, kardiyojenik şok, sepsis, hipotansiyon (TA<90/60 mmHg), taşikardi (Nabız>120/dk), EF %35'in üzerinde olan, ciddi karaciğer yetmezliği, ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin düzeyi>3.0 gr/dL), akut koroner sendrom varlığı, 2. ve 3. derece atrioventriküler blok ve sustained ventriküler taşikardisi olan, son 15 gün içinde ventriküler fibrilasyon gelişen ve son iki hafta içerisinde herhangi bir pozitif inotrop tedavisi alan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve hastaların onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastalar ile ilgili bilgiler levosimendan ve dobutamin alan hastalar için hazırlanmış özel takip formuna kaydedildi.

Hastaların NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre bazal efor kapasiteleri değerlendirilerek kaydedildi. Hastaların tamamında ritim takibi için kardiyak monitorizasyon (PETAŞ marka KMA 375 model cihaz ile) ve non invaziv saatlik kan basıncı ölçümü (PETAŞ marka KMA 375 model cihaz ile) sağlandıktan sonra, furosemid (0.3-0.6 mg/dk), perindopril (2-8 mg/gün) ve digoksin (serum digoksin seviyesi <2 ng/mL olacak şekilde 0,125-0,25 mg/gün) den oluşan klasik KY tedavisi her iki gruba başlandı. Daha sonra bir gruba levosimendan, diğer gruba da dobutamin başlandı.

Tüm hastaların bazal demografik, klinik ve hemodinamik karakteristikleri kaydedildi. Hastalara infüzyon süresince non invaziv monitorizasyon ile saatlik kan basıncı, nabız ve aritmi takibi yapıldı. Hastaların infüzyon hemen sonrası ve 5. günde klinik ve hemodinamik değerlendirmeleri tekrarlanarak kaydedildi. Her iki grupta tedavi öncesine göre nefes darlığı yönünden semptomatik iyileşmeyi değerlendirmede NYHA fonksiyonel sınıflama kullanıldı.

### 4.2 Elektrokardiyografi Ölçümleri

Levosimendan grubu hastaların; tedavi öncesi, 24. saat ve 5. günde, dobutamin grubu hastaların ise tedavi öncesi 48. saat ve 5. günde sırt üstü yatar pozisyonda Nihon Kohden

Cardiofax Gem marka cihaz ile 12 kanallı standart elektrokardiyografi (EKG) çekimleri yapıldı. Aritmiler EKG ve monitör takibi ile izlendi.

#### **4.3. Transtorasik Ekokardiyografi Ölçümleri**

Tedavi öncesi ve hemen sonrası, gruplardan habersiz aynı kardiyolog tarafından ölçümler yapıldı. Ölçümlerin alınmasında Acuson Sequaia 512 marka ekokardiyografi cihazına ait 3.25 prob kullanıldı. Ölçümlerde standart ekokardiyografi pozisyonları olan parasternal kısa-uzun aks görüntüleri, apikal 4 boşluk görüntüleri kullanıldı ve bu kayıtlardan Simpson metodu ile EF ölçümü, sol ventrikül sistolik-diyastolik çapları, stroke volume, kardiyak output [stroke volum (ml) x kalp hızı (dk-1)] ve kardiyak indeks [kardiyak output (mL/dk) / vücut yüzey alanı (m<sup>2</sup>)] ölçümleri yapıldı. SV diyastolik fonksiyon parametreleri E/A, DT ve IVRT ölçümleri yapıldı. Apikal 4 boşluk görüntüden continue dalga doppleri (cw-doppler) ile triküspit kapakta ölçülen fonksiyonel akım gradiyentine 10-15 mmHg eklenerek pulmoner arter basıncı (PAB) olarak kaydedildi. Kapak hasarları var ise derecelendirilerek kaydedildi

#### **4.4. Levosimendan İnfüzyonu:**

Levosimendan grubu hastalara, 10 dk süreyle 6 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0.1 mcg/kg/dk idame dozundan 24 saatlik infüzyon yapıldı.

#### **4.5. Dobutamin İnfüzyonu:**

Dobutamin grubu hastalara da, yükleme dozu yapılmadan 6 mcg/kg/dk dozunda 48 saatlik infüzyon yapıldı.

Heri ki grupta hastalar ilaç infüzyonu sırasında hemodinamik değerlerde gelişebilecek değişiklikler (holter-monitör takibi, 30 dk'da bir TA kontrolü, nabız sayısı, idrar çıkışı) için non invaziv olarak izleme alındı. İnfüzyon esnasında ve infüzyon sonrası 5 gün süreyle hastalar takip edilip gerekli olan kan örnekleri, noninvaziv hemodinamik ölçümler, belirtilen kurallara uygun olarak elektrokardiyografi, ekokardiyografi ölçümleri tekrarlandı.

#### **4.6. Yan Etki Değerlendirmesi:**

Her iki gruptaki hastalar non invaziv kardiyak ritm monitörü ile 24 saat izlenerek atrial fibrilasyon, nadir VPS, sık VPS, taşikardi, bradikardi, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon gibi olası aritmiler ayrı ayrı kaydedildi. Non invaziv otomatik kan basıncı ölçüm cihazı ile saat başı kan basıncı ölçümleri yapılarak hipotansiyon gibi olası değişimler ayrı ayrı kaydedildi. Hastalar günde iki kez olası yan etkiler (baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma, flushing, enjeksiyon yerinde ağrı, anjina vs) açısından sorgulandı. Hastaların ifade ettikleri rahatsızlıklar not edildi.



#### **4.7. Kan Ölçümleri**

Elektrolit (Na, K), CBC (Hemoglobin, hemotokrit, platelet, WBC) karaciğer (AST, ALT) ve böbrek fonksiyonlarını (Üre, kreatinin) gösteren kontrol parametrik değerleri ölçmek için gerekli olan 5 ml kan örneği her iki grupta, bazal, infüzyon hemen sonrası ve 5. günde sol antekubital venden intraket yardımıyla alındı. OLUMPUS 2700 marka otoanalizör ile ölçüm yapıldı ve sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. BNP ölçümü için; her iki grupta tedaviye başlanılmadan önce ve tedavi hemen sonrası (levosimendan grubunda infüzyonun sonlandırıldığı 24. saatte, dobutamin grubunda ise 48. saatte) alınan venöz kan örnekleri BIOSITE Triage Meter Plus marka 2003 model cihaz ile Triage BNP kiti (Triage BNP, BIOSITE–San diego, CA 92121 USA) kullanılarak ölçüldü.

#### **4.8. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel inceleme SPSS 12.0 programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik değişkenler t-testi, kategorik değişkenler  $\chi^2$  testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya dekompanze KY (NYHA sınıf III-IV) olan 30 levosimendan grubu [yaş ortalaması 67,2±9,8 yıl, %36' sı (n=11) kadın, %64' ü (n=19) erkek] ve 30 dobutamin grubu [yaş ortalaması 68,1±9,0 yıl, %33' ü (n=10) kadın, %67' si (n=20) erkek] olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Her iki grubun tedavi öncesi demografik, klinik ve hemodinamik verilerden oluşan bazal karakteristik özellikleri Tablo 16'da özetlenmiştir. Gruplar arasında bazal değişkenler benzerdi (p>0.05).

**Tablo 16:** Tedavi öncesi hastaların bazal karakteristik özellikleri

	Levosimendan Grubu (n=30)	Dobutamin Grubu (n=30)
Yaş (yıl)	67,2	68,1
Kadın/Erkek (n/n)	11/19	10/20
KY etiyojisi		
KAH n (%)	19 (%63)	21 (%70)
İdiyopatik n (%)	9 (%30)	7 (%23)
HT n (%)	1 (%3)	1 (%3)
Kapak hastalığı n (%)	1 (%3)	1 (%3)
Fonksiyonel kapasite		
NYHA sınıf III n (%)	14 (%46)	16 (%54)
NYHA sınıf IV n (%)	16 (%54)	14 (%46)
Sol ventrikül EF (%)	24,8	25,1
Sol ventrikül FS (%)	12,8	13,1
E/A	1,3	1,2
DT (ms)	172	167
IVRT (ms)	96	95
Sistolik PAB (mmHg)	45	43
CO (ml/dk)	3519	3612
CI (L/dk/cm <sup>2</sup> )	1,8	1,9
Kalp hızı (dk <sup>-1</sup> )	85	75
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121	119
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74	70
Hemoglobin (g/dL)	13	13
Glukoz (mg/dL)	130	141
Sodyum (mmol/L)	137	138
Potasyum (meq/L)	4,3	4,2
AST (U/L)	31	28
ALT (U/L)	26	26
Kreatinin (mg/dL)	1,2	1,4
BNP (pg/dL)	1457	1544
Medikal tedavi		
Digoxin n (%)	19 (%63)	24 (%80)
Beta bloker n (%)	13 (%43)	14 (%46)
ACE inhibitörü n (%)	21 (%70)	20 (%66)
Nitrat n (%)	16 (%53)	15 (%50)
Diüretik n (%)	23 (%76)	23 (%76)

p>0,05

Levosimendan grubunda NYHA fonksiyonel kapasite sınıf  $3,5\pm 0,5$ 'den sınıf  $2,3\pm 0,5$ 'e ( $p<0,05$ ), dobutamin grubunda ise sınıf  $3,4\pm 0,5$ 'den sınıf  $2,6\pm 0,6$ 'ya ( $p<0,05$ ) geriledi. NYHA fonksiyonel kapasitedeki levosimendan lehine olan düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 5. gün NYHA sınıflaması

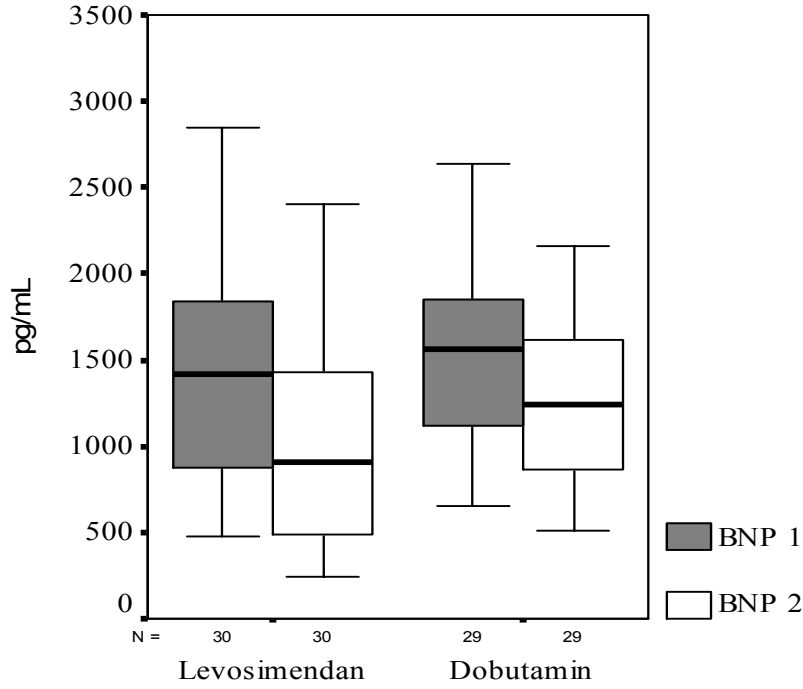
NYHA sınıflama	Levosimendan n=30	Dobutamin n=29	P
Tedavi öncesi	$3,5\pm 0,5$	$3,4\pm 0,5$	0,8
5. gün	$2,3\pm 0,5$	$2,6\pm 0,6$	0,03

Her iki grubun, BNP dışında diğer biyokimyasal parametrelerinde tedavi süresince ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Grupların idrar çıkımı, kalp hızı, kan basıncı, BNP, hemotolojik ve biyokimyasal parametre ölçüm değerleri

	Levosimendan Grubu				Dobutamin Grubu				p
	Bazal (n=30)	12. saat (n=30)	24. saat (n=30)	5. gün (n=30)	Bazal (n=30)	24. saat (n=29)	48. saat (n=29)	5. gün (n=29)	
İdrar çıkımı (mL/gün)	-	2489	4116	1806	-	2886	2355	1137	>0,05
Kalp hızı (dk <sup>-1</sup> )	85	87	86	83	75	87	85	78	>0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121	117	127	114	119	127	127	119	>0,05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74	69	84	65	70	77	99	68	>0,05
Hemoglobin (g/dL)	13,0	12,9	13,1	13,1	13	12,7	12,9	13,2	>0,05
Glukoz (mg/dL)	130	110	107	112	141	121	118	126	>0,05
Sodyum (mmol/L)	137	137	136	136	138	138	136	136	>0,05
Potasyum (meq/L)	4,3	3,9	3,7	3,8	4,2	4,4	3,5	3,8	>0,05
AST (U/L)	31	34	33	34	28	27	30	27	>0,05
ALT (U/L)	26	27	27	28	26	25	26	23	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	1,2	1,2	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,7	>0,05
BNP (pg/dL)	1457	-	970	-	1544	-	1258	-	0,02

Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası BNP (pg/mL) değerleri levosimendan grubunda  $1457\pm 702$ 'den  $970\pm 514$ 'e ( $p<0,05$ ), dobutamin grubunda ise  $1544\pm 536$ 'dan  $1258\pm 470$ 'e ( $p<0,05$ ) kadar düştüğü saptandı. Her iki grupta da değişim istatistiksel açıdan anlamlı idi. Tedavi sonrası BNP değerleri levosimendan grubunda % 33 oranında, dobutamin grubunda ise % 18 oranında azalma izlendi. Gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasında levosimendan lehine olan fark belirgin olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Şekil 3) (Tablo 18).



**Şekil 3.** Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası BNP değerlerinin karşılaştırılması

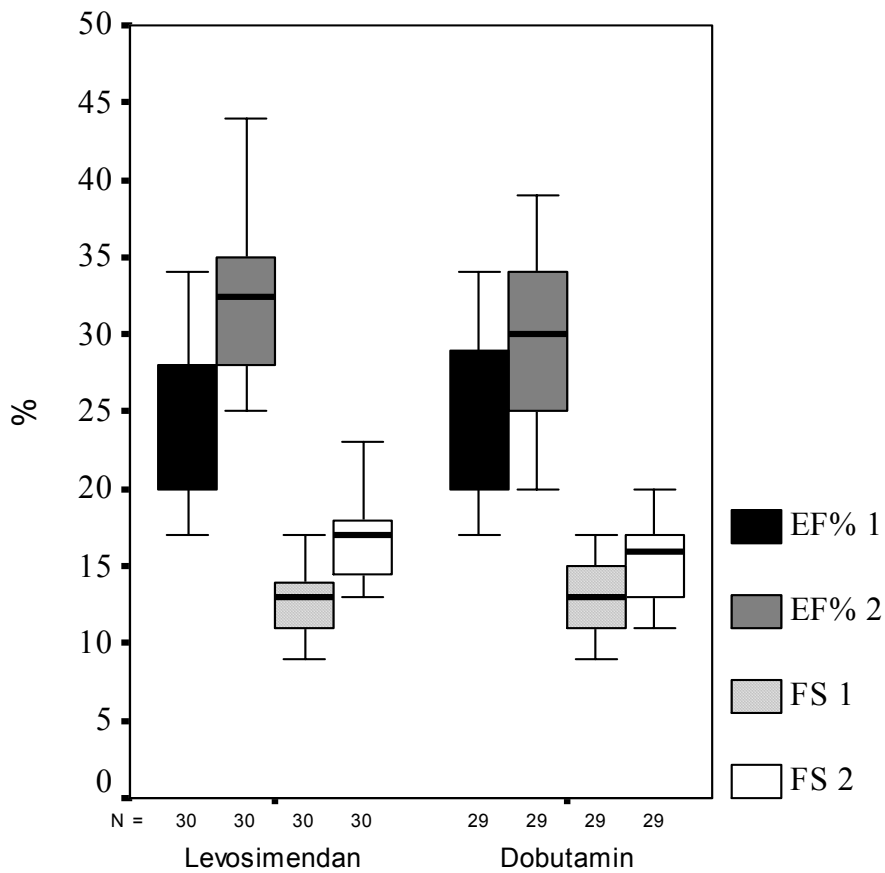
Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası PAB (mmHg) değerleri levosimendan grubunda  $45 \pm 14$ 'den  $36 \pm 9$ 'a ( $p < 0,05$ ), dobutamin grubunda ise  $43 \pm 16$ 'dan  $37 \pm 13$ 'e ( $p < 0,05$ ) kadar düştüğü saptandı. Tedavi sonrası PAB değerleri levosimendan grubunda % 24 oranında, dobutamin grubunda ise % 14 oranında azalma izlendi ve her iki gruptaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar karşılaştırıldığında dobutamin tedavisine göre levosimendan tedavisiyle PAB'da daha fazla düşüş izlendi ancak levosimendan lehine olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19:** Levosimendan ve dobutamin gruplarında sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki ekokardiyografik değişimler

	Levosimendan		Dobutamin		P
	Bazal (n=30)	24. saat (n=30)	Bazal (n=30)	48. saat (n=29)	
Sol ventrikül EF (%)	24,8	32,3	25,1	29,5	0,04
Sol ventrikül FS (%)	12,8	16,6	13,1	15,3	0,04
E/A	1,3	1,1	1,3	1,2	0,78
DT (ms)	172	188	167	174	0,20
IVRT (ms)	96	103	95	95	0,19
Sistolik PAB (mmHg)	45	36	43	37	0,63
CO (ml/dk)	3519	4816	3612	4169	0,04
CI (L/dk/cm <sup>2</sup> )	1,8	2,5	1,9	2,2	0,04

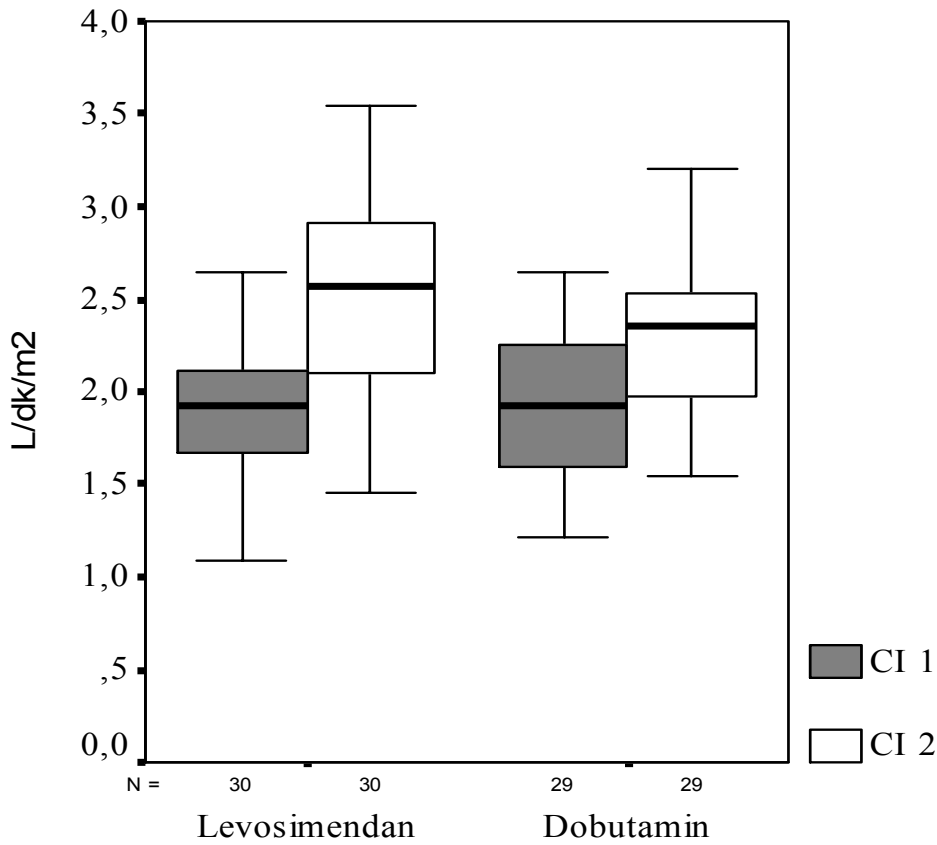
## 5.1 Ekokardiyografik Parametrelerde Değişim

Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası EF (%) ve FS (%) değerleri levosimendan grubunda sırasıyla  $24,8 \pm 4,9$  ve  $12,8 \pm 2,4$ 'den  $32,3 \pm 4,5$  ve  $16,6 \pm 2,3$ 'e ( $p < 0,05$ ), dobutamin grubunda ise  $25,1 \pm 4,6$  ve  $13,1 \pm 2,1$ 'den  $29,5 \pm 5,4$  ve  $15,3 \pm 2,6$ 'ya ( $p < 0,05$ ) kadar arttığı saptandı. Tedavi sonrası ve tedavi öncesi EF (%) ve FS (%) değerleri levosimendan grubunda sırasıyla % 30 ve % 29 oranında, dobutamin grubunda ise % 17 ve % 16 oranında artış izlendi. İki grup arasındaki levosimendan lehine olan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ) (Şekil 4).



**Şekil 4.** Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası sistolik fonksiyon ölçüm parametrelerindeki değişimin karşılaştırılması

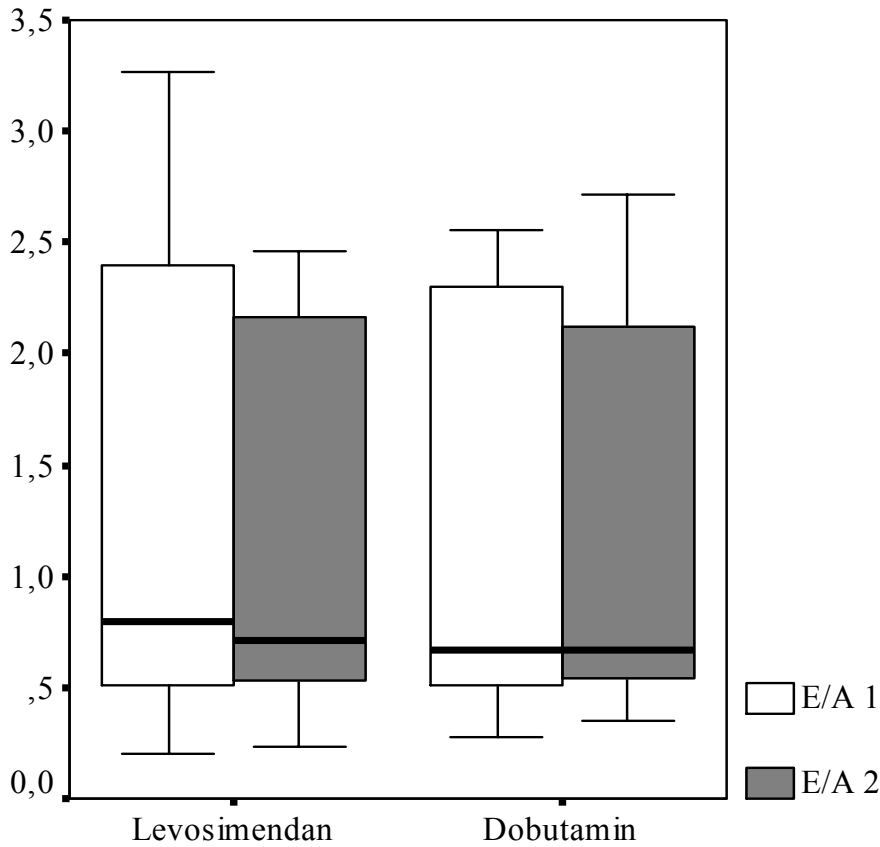
Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası CO (mL/dk) ve CI (L/dk/m<sup>2</sup>) değerleri levosimendan grubunda sırasıyla 3519±1080 ve 1,8±0,4'den 4816±1382 ve 2,5±0,5'e (p<0,05), dobutamin grubunda ise 3612±939 ve 1,9±0,4'den 4169±1005 ve 2,2±0,4'e (p<0,05) kadar arttığı saptandı. Tedavi sonrası CO ve CI değerleri ile tedavi öncesi değerler karşılaştırıldığında levosimendan grubunda sırasıyla % 36 ve % 38 oranında, dobutamin grubunda ise % 15 ve % 15 oranında artış olduğu görüldü. Gruplar karşılaştırıldığında levosimendan, dobutamine oranla CO ve CI parametrelerini belirgin olarak daha fazla arttırdı (p<0,05). Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası CI değerlerinin karşılaştırılması Şekil 5'te verilmiştir.



**Şekil 5.** Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası CI değerlerinin karşılaştırılması

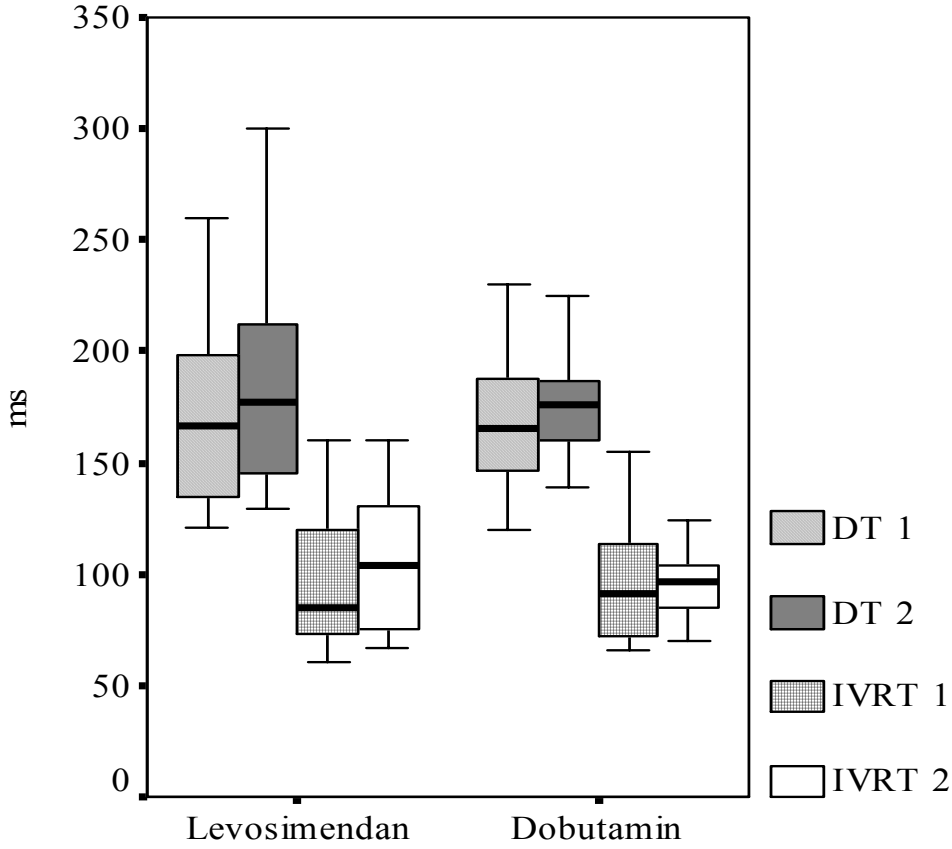
## 5.2. Ekokardiyografik Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası E/A değerleri levosimendan grubunda  $1,3\pm 1,0$ 'den  $1,1\pm 0,8$ 'e ( $p>0,05$ ) gerilediği, dobutamin grubunda ise  $1,1\pm 0,8$ 'den  $1,2\pm 0,9$ 'a ( $p>0,05$ ) kadar artış gösterdiği saptandı. Grup içi E/A oranı değişimi istatistiksel olarak anlamsızdı. Gruplar arasında E/A oranı değişimide istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0,05$ ) (Şekil 6).



**Şekil 6.** Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası E/A değerlerinin karşılaştırılması

Tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası DT (ms) ve IVRT (ms) değerleri levosimendan grubunda sırasıyla  $172\pm 57$  ve  $96\pm 31$ 'den  $188\pm 51$  ve  $103\pm 28$ 'e ( $p>0,05$ ), dobutamin grubunda ise  $167\pm 27$  ve  $95\pm 14$ 'den  $174\pm 31$  ve  $96\pm 26$ 'ya ( $p>0,05$ ) kadar artış gösterdiği saptandı ve her iki grupta elde edilen fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Aynı şekilde gruplar karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 7). Sonuç olarak levosimendan ve dobutamin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine belirgin bir etki göstermediğini saptadık.



**Şekil 7.** Grupların tedavi öncesi ve infüzyon bitiminden hemen sonrası DT ve IVRT değerlerinin karşılaştırılması

### 5.3. Yan Etki Değerlendirilmesi

Levosimendan grubunda 2 hastada baş ağrısı (%6,6), 1 hastada baş dönmesi (%3,3), 4 hastada hipotansiyon (%13,3), 1 hastada nadir VPS (%3,3), 1 hastada sık VPS (%3,3) ve 1 hastada taşikardi (%3,3) gelişti. Levosimendan grubunda toplam 4 hastada (%13,3) hipotansiyon gelişti. Bunlardan 1'i (%3,3) yükleme (6 mcg/kg) esnasında kalan 3'ü (%10) ise infüzyonun (0,1 mcg/kg/dk) 6, 10 ve 12. saatinde gelişti. Hipotansiyon gelişen hastalarda infüzyona 1 saatlik süreyle ara verilerek uygulanan doz yarıya çekilerek tekrar başlandı. Yükleme yapılırken hipotansiyon gelişen hastada tekrar hipotansiyon gelişmesi üzerine infüzyon sonlandırıldı. Diğer 3 hastada ise doz azaltılarak (0,05 mcg/kg/dk) tekrar başlanan infüzyon süresince hipotansiyon gelişmedi ve tedavi tamamlandı.

Dobutamin grubunda ise 1 hastada baş ağrısı (%3,3), 1 hastada bulantı kusma (%3,3), 1 hastada anjina (%3,3), 2 hastada nadir VPS (%6,6), 2 hastada sık VPS (%6,6), 4 hastada



taşikardi (%13,3) gelişti. Gruplar karşılaştırıldığında levosimendan grubunda en sık hipotansiyon (%13,3) ve baş ağrısı (%6,6) görülürken dobutamin grubunda en sık taşikardi (%13,3) ve VPS (%13,3) görüldü. Gelişen istenmeyen olay bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ), (Tablo 20).

**Tablo 20: Gruplarda görülen yan etkiler**

<b>İstenmeyen olay</b>	<b>Levosimendan n=30</b>	<b>Dobutamin n=30</b>	<b>p</b>
<b>Toplam n (%)</b>	<b>9 (%30)</b>	<b>11 (%37)</b>	<b><math>p&gt;0,05</math></b>
Baş ağrısı n (%)	2 (%6,6)	1 (%3,3)	$p>0,05$
Baş dönmesi n (%)	1 (%3,3)	0	$p>0,05$
Bulantı-kusma n (%)	0	1 (%3,3)	$p>0,05$
Enjeksiyon yerinde ağrı n (%)	0	0	$p>0,05$
Flushing n (%)	0	0	$p>0,05$
Anjina n (%)	0	1 (%3,3)	$p>0,05$
Hipotansiyon n (%)	4 (%13,3)	0	$p>0,05$
Atrial fibrilasyon n (%)	0	0	$p>0,05$
Nadir VPS n (%)	1 (%3,3)	2 (%6,6)	$p>0,05$
Sık VPS n (%)	1 (%3,3)	2 (%6,6)	$p>0,05$
Taşikardi n (%)	0	4 (%13,3)	$p>0,05$
Bradikardi n (%)	0	0	$p>0,05$
Supraventriküler taşikardi n (%)	0	0	$p>0,05$
Ventriküler taşikardi n (%)	0	0	$p>0,05$
Ventriküler fibrilasyon n (%)	0	0	$p>0,05$

Beş günlük takip süresince levosimendan grubunda ölüm izlenmedi. Dobutamin grubunda ise infüzyonun 12 saatinde gelişen üst gastrointestinal kanama nedeniyle 1 hastada (%3,3) ölüm izlendi. İzlenen ölüm dobutamin ile ilişkilendirilmedi.

## 6. TARTIŞMA

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KY'nin kısa süreli tedavisinde önemli rol oynar (62). Hızlı semptomatik düzelme sağlamalarına rağmen uzamış kullanımlarda ve kompanse dönemdeki kullanımlarında, artmış aritmi riskine bağlı olacak mortaliteyi arttırmırlar (60,61). Öte yandan, hücre içi cAMP ve Ca<sup>+</sup> konsantrasyonu artışının kardiyotoksik olduğu da bildirilmiştir (60,61,63,64). Bu durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır (63-65). Bu nedenle semptomatik düzelme ile birlikte artmış aritmi riskine neden olmayan pozitif inotrop arayışı son dekatlarda kardiyoloji alanında önemli yer almıştır. İntravenöz pozitif inotropik ajanlar etkilerini hücre içi Ca<sup>+</sup> konsantrasyonunu sağladıkları artmış inotropik etki ile gösterirler (60,61). Hücre içi artan Ca<sup>+</sup> konsantrasyonu diğer yandan geç tip after depolarizasyon tipi aritmilere de zemin hazırlar. Artan aritmi sıklığı artmış mortaliteyi de beraberinde getirir. Levosimendan hücre içi Ca<sup>+</sup>'a olan duyarlılığı arttırarak pozitif inotropik etki göstermektedir (7,60,63). Biz de en sık kullanılan pozitif inotrop olan dobutamin ile levosimendanın bu gün için kullanım alanı buldukları dekompanse KY hastalarında karşılaştırdık.

İnodilatör olarak da adlandırılan pozitif inotropik ajanlar aynı zamanda periferik vazodilatasyon yaparlar. Böylece bozulmuş hemodinamiyi hızla düzeltir ve semptomatik iyileşme sağlarlar. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar inodilatör ajanların KY olgularında aralıklı veya sürekli kullanımının mortalite ve morbiditeyi arttırabileceğini göstermiştir (68,72).

Kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin kısa dönem tedavisi için geliştirilen, hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaksızın kardiyak troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin kalsiyuma olan duyarlılığını arttıran ve vazodilatatör etkiye sahip yeni ve farklı bir inotropik ajan olarak levosimendan gündeme gelmiştir. Myokardın oksijen ihtiyacını arttırmadığı ve proaritmik etki göstermediğı kabul edilmektedir (7,60,63,65,75,76). Ayrıca levosimendanın myosit ve vasküler potasyum kanallarını açarak sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona yol açıp myokardiyal ön yük ve ard yükte azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (60,81). Bu etkisini koroner damarlarda da göstererek myokardiyal kan akımını arttırdığı ve buna karşın myokardın oksijen tüketimini arttırmadığı saptanmıştır (81).

Ciddi, düşük atım volümlü, dekompanse KY olan hastalarda dobutamin (100 hasta) ve levosimendanın (103 hasta) etkinliğinin karşılaştırıldığı LIDO çalışmasında birincil sonlanım noktası olan hemodinamik düzelme levosimendan grubunda daha belirgin bulunmuştur

(%28'e karşı % 15,  $p=0.022$ ) (7). Bizim çalışmamızda hemodinamik düzelme LIDO çalışmasına paralel olarak dobutamin tedavisine göre levosimendan tedavisinde anlamlı derecede daha fazla bulundu. Levosimendan grubunda tedavi öncesine göre CO ve CI'de sırasıyla %36 ve %38 oranında artış görülürken dobutamin grubunda sırasıyla %15 ve %15 oranında artış saptandı. Aynı şekilde levosimendan grubunda EF tedavi öncesine göre %30, dobutamin grubunda ise %17 oranında artış saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu üzerine her iki grupta bulduğumuz etki LIDO çalışması ile benzerdi.

Doz titrasyon çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında 6. saatte levosimendan anlamlı derecede, daha büyük bir sıklıkta, pozitif hemodinamik yanıtı neden olmuştur (plasebo ile %17, levosimendan ile %80,  $p< 0.001$ ) ve hastalardaki semptomatik iyileşme hemodinamik iyileşmeye paralel bulunmuştur (75). Son dönemde akut dekompanse KY olan 600 hastanın incelendiği ve henüz ön verilerinin özet olarak yayınlandığı REVIVE çalışmasında, standart tedavi uygulanan grupla standart tedaviye levosimendan eklenen hastalar klinik semptom ve bulgular açısından kıyaslanmıştır (85). REVIVE I alt grubunda ilk 100 hastaya ait ön veriler özet olarak bildirilmiş; levosimendan grubundaki klinik düzelmenin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha iyi olduğu gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda iki grupta semptomatik iyileşmeler karşılaştırıldığında levosimendanın dobutamine göre fonksiyonel kapasiteyi anlamlı olarak daha fazla arttırdığı saptandı (Levosimendan grubunda NYHA fonksiyonel kapasite sınıf 3.5'den sınıf 2.3'e ( $p<0.05$ ), dobutamin grubunda ise sınıf 3.4'den sınıf 2.6'ya ( $p<0,05$ ) geriledi.).

Sitozolik kalsiyum sistolde daha fazla olduğu için, miyofilamanların üzerine olan etkisi sistolde daha belirgindir; böylece, düşük enerji tüketimi ile kontraktilite iyileşir (63,78). Buna karşın, kalsiyum konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği ya da iyileştiği ileri sürülmüştür (63,78). Diyastolik fonksiyonları genellikle bozulmuş olan terminal dönem KY hastalarında bu fonksiyonların daha fazla olumsuz etkilenmesine neden olmayacağı bildirilmiştir (63,78). Kaşıkçıoğlu ve ark. tarafından yapılan akut dekompanse KY 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 (80). Bizim çalışmamızda da levosimendan ve dobutamin tedavisiyle diyastolik fonksiyonların olumsuz etkilenmediği izlendi. Levosimendanın myosit ve vasküler potasyum kanallarını açarak sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona yol açıp myokardiyal ön yük ve ard yükte azalma

sonucunda sol ventrikül dolum basıncını azaltarak KY’de bozulmuş diyastolik fonksiyonlarda kısmi bir düzelme sağladığı izlendi. Aynı şekilde vasküler yatakta vazodilatasyona yol açan dobutamin tedavisiyle de levosimendana göre daha az olmakla birlikte kısmi bir düzelme sağladığı izlendi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Her iki grubun, BNP dışında diğer biyokimyasal parametrelerinde tedavi süresince ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi ( $p>0,05$ ). Aynı şekilde her iki grubun hematolojik parametrelerinde tedavi süresince ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi ( $p>0,05$ ).

McLean AS ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada levosimendan tedavisiyle serum BNP düzeyinde %40’a yakın bir oranda düşüş tespit edilmiştir<sup>86</sup>. Bizim çalışmamızda tedavi öncesine göre BNP değerleri levosimendan grubunda % 33, dobutamin grubunda ise % 18 oranında azalma izlendi. Gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasındaki levosimendan lehine olan fark belirgin olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu fark levosimendanın sistolik fonksiyonları düzeltmede, dobutamine göre daha etkili olduğunun biyokimyasal göstergesi olarak kabul edilebilir.

Klinik çalışmalarda akut dekompanze KY tedavisinde levosimendan genellikle daha iyi tolere edilmiştir (7,60,75,76). En sık bildirilen istenmeyen olaylar baş ağrısı ve hipotaniyondur (7,60,75,76). Bu etkiler levosimendanın vazodilatör etkisine bağlanmaktadır (7,60,75,76). LIDO çalışmasında levosimendan grubunda en sık görülen istenmeyen etkiler baş ağrısı %14 ve hipotansiyon %9 olarak bildirilmiştir (7). Aynı çalışmada anjina pektoris, myokardiyal iskemi ve hız-ritim bozuklukları dobutamin grubunda levosimendan grubuna göre daha fazla bulunmuştur (7). Levosimendana bağlı yan etkiyi önceki çalışmalara göre daha az görmemizin nedeni, çalışma grubundaki farklılıklar veya vaka sayısındaki farklılıklara bağlı olabilir. REVIVE I alt grubunda özet olarak yayınlanan ön verilerde 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 AF’dur (%8 ve %2)<sup>85</sup>. Akut dekompanze KY olan 1327 hastanın incelendiği ve ön verilerin özet olarak yayınlandığı SURVIVE çalışmasında levosimendan ve dobutamin gruplarında tedavi sonrası 31 günü kapsayan ciddi istenmeyen olaylar sırasıyla atriyal fibrilasyon (%9,1 ve %6,1), KY (%12,3 ve %17,0), hipotansiyon (%15,5 ve %13,9) ve ventrikül taşikardisidir (%7,9 ve %7,3) (83). Bizim çalışmamızda da en sık görülen istenmeyen olaylar levosimendan grubunda baş ağrısı (%6,6) ve hipotansiyon (%13,3) idi. Ayrıca %3,3 oranında baş dönmesi, %3,3 oranında nadir VPS, %3,3 oranında sık VPS ve %3,3 oranında sinüzal taşikardi gelişti. Dobutamin grubunda ise en sık %13,3

oranında VPS (%6,6 ile nadir VPS, %6,6 ile sık VPS) ve %13.3 oranında sinüzal taşikardi gelişti. Ayrıca %3,3 oranında baş ağrısı, %3,3 oranında bulantı-kusma, %3,3 oranında anjina pectoris gelişti. Levosimendan grubunda daha az oranda istenmeyen olay görüldü (levosimendan grubunda %30, dobutamin grubunda %37,  $p>0,05$ ). Ancak bu istatistiksel olarak anlamsızdı. Bizim çalışmamızda istenmeyen olaylar açısından elde edilen sonuç SURVIVE ve REVIVE I dışında yapılmış diğer çalışmalarla koreleydi. SURVIVE ve REVIVE I çalışmalarının özet olarak yayınlanan ön verilerinde alınan sonuçların beklenenden farklı çıkması, uygulanan levosimendan infüzyon dozunun yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmanın sınırlılıkları olarak öncelikle her iki grupta vaka sayısının az olmasıydı. Hastaların izleminde invaziv monitorizasyonun ve uzun dönem takiplerin yapılmaması diğer sınırlılıklar olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılan, hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu artırarak etki gösteren bir pozitif inotropik ajan olan dobutamin hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, aritmogenezini tetiklediği ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Bir kalsiyum duyarlılaştırıcı ajan olan levosimendan ise, hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu artırmadan semptomatik ve hemodinamik iyileşme sağlayan yeni grup ilaçlardır. Bu grup ilaçların aritmi riskini artırmaksızın kardiyak performansı dobutamine oranla artırdığı ve bu nedenle dobutaminden üstün oldukları düşünülmeye karşın, bu ajanlarla ilgili daha çok hasta katılımlı, uzun dönem sonuçları ve mortalite ile ilişkisini kapsayacak şekilde düzenlenmiş ileri ki çalışmaların sonuçlarının beklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: Exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-626.
2. Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Monit* 2003;3:87-94.
3. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998; 352 (suppl 1): 37.
4. 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: 1063-1069.
5. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468-1475.
6. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, 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;138:78-86.
7. Follath F, Cleland JG, Just H, 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.
8. Rodeheffer RJ, Miller WL, Burnett Je. Pathophysiology of circulatory failure. *Mayo Clinic Practice of Cardiology*. Giuliani ER, Gersh BJ, McGoon MD et ai. (eds). Mosby-Wolfe 3rd edition, St. Louise 1997, 550-568.
9. Fonarow GC. Heart failure: recent advances in prevention and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2000;1 (1 ):25-33,54.
10. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1 : 229-241.
11. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatrics Society* 1997; 45(8): 968-974.
12. Deedwania PC, Carbajal EV. Congestive Heart Failure. *Current Diagnosis and Treatment in Cardiology*. Crawford MH (ed), 1995: 140-162.
13. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. *High-output failure; pulmonary edema' in heart disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 534-61.

14. LeJemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and management of heart failure. Hurst's The Heart 9th ed, McGraw-Hill, New York 1998, 745-781.
15. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features aetiology of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl 2):53-59.
16. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J.* 1991; 121: 1852-1853.
17. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357:654-655.
18. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. In: Hurst JW, ed. *The heart.* 10<sup>th</sup> ed. International Edition McGraw Hill, 2001; 687-725.
19. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1231-1265.
20. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart the Adult. *J Am Coll Cardiol.* 2005.
21. Williams JF Jr, Hlatky MA, Bristow MR, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Manament of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1996; 26:1376-1398.
22. Khan MG. Heart Failure. *Heart Disease Diagnosis and Therapy*, Khan MG (ed). Williams and Wilkins 1996; 187-230.
23. Hass JG, Young JB. Acute heart failure management. *Comprehensive Cardiovascular Medicine.* Topol EJ (ed) Lippincott-Raven pup. Philadelphia 1998, 2621-2646.
24. Cohn JN. Structural basis for heart failure. *Circulation* 1995; 91:2504-2507.
25. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assesing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild-moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:955-962.
26. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Engl JMed* 1993; 329:1-7.
27. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-533
28. Jessup M, Borozana S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007-2018.
29. Adams KF, Gheorghide M, Uretsky BF, Petterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:946-953.

30. Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin-new perspective on an old drug. *N Engl J Med* 2002; 347:1394-1395.
31. Remme WJ, Swedberg K. Task force report: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001; 22:1527-1560.
32. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-1435.
33. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
34. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-691.
35. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of the Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314:1547-1552.
36. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
37. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarct with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 1342:821-828.
38. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 33:1670-1676.
39. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on mortality and morbidity in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:2312-2318.
40. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355.
41. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol



CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000; 283:1295-1302.

42. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. Lancet 1999; 353:9-13.

43. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001; 2:20-23.

44. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385-1390.

45. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure. N Engl J Med 2001; 344:1711-1712.

46. Aksöyek S. Kalp yetmezliğinde beta blokerler. Oto A (editör). Türk Kardiyoloji Seminerleri. Cilt 1, Sayı 2, Ağustos 2001.

47. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. N Engl J Med 2003; 348:1380-1382.

48. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341:709-717.

49. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348:1309-1321.

50. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in heart failure trial. Cardiology 1999;91(Suppl 1):19-22.

51. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S. Candesartan in heart failure--assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. J Card Fail. 1999 Sep;5(3):276-282.

52. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993 ; 87(Suppl 6):VI 78-87.

53. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87:VI 94-101.

54. Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V. Treatment of congestive heart failure. Arch Intern Med 2001; 161:342-352.

55. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 1992; 20:527-532.

56. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1992; 321:406-412.
57. Blackshear JL, Safford RE. AFFIRM and RACE trials: implications for the management of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7:366-369.
58. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1231-1265.
59. Stevenson WG, Stevenson LW. Prevention of sudden death in heart failure. *J Cardiovas Electrophysiol* 2001; 12:112-114.
60. 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; 102:2222-2227.
61. 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;314:349-358.
62. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998; 41(3): 207-224.
63. 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.
64. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367-372.
65. 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.
66. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1848-1850.
67. 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.
68. 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 11):11-38.

- 69.** 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;3:601-610.
- 70.** 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 Cardio* 2005;46:57-64.
- 71.** Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TR. Comparatiye systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 1985;72: 846-852.
- 72.** Metra M, Missale C, Spano PF, Cas LD. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotoxine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25: 732-740.
- 73.** Neiminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau, et al. Executive summary of the guidelines on diagnosis and treatment of acute herat failure: the Task Force on Acute Herat Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:384-416.
- 74.** Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107; 81-86.
- 75.** 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: 1903-1912.
- 76.** 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;23:1422-1432.
- 77.** 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;76:223-231.
- 78.** Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613-627.
- 79.** Greenberg B, Barghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitiser, levosimendan? *Eur J Heart Fail* 2003;5: 13-21.
- 80.** Kasikcioglu HA, Unal S, Tartan Z, Uyarel H, Okmen E, Kasikcioglu E, et al. Effects of levosimendan on left ventricular functional remodelling and exercise intolerance: a tissue

Doppler study. *J Int Med Res* 2005; 33:397-405.

**81.** 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; II 1: 1504-1509.

**82.** 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.

**83.** 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.

**84.** Zairis MN, Apostolatos C, Anastassiadis F, Kouris N, Grassos H. Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamine or placebo in chronic lowoutput decompensated heart failure. CAKium Sensitizer or Inotrope or None in lowoutput heart failure (CAS INO) study. In: European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004; June 12-15, 2004; Wroclaw, Poland. Abstract book. p. 273.

**85.** 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):P89.

**86.** McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Ting I. Duration of the beneficial effects of levosimendan in decompensated heart failure as measured by echocardiographic indices and B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46(6):830-835.