

Akut Dekompanze Kalp Yetersizliğinde Levosimendan Tedavisinin Semptomlar Üzerine Etkinliğinin ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

ASSESSMENT OF SAFETY AND EFFICACY OF LEVOSIMENDAN THERAPY ON SYMPTOMATIC RELIEF ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

Dr. Dursun ARAS,^a Dr. Serkan TOPALOĞLU,^a Dr. Gökhan CİHAN,^a Dr. Bülent DEVECİ,^a
Dr. Özcan ÖZEKE,^a Dr. Orhan MADEN,^a Dr. Ali YILDIZ,^a Dr. Göksel ÇAĞIRCI,^a
Dr. Ahmet AKGÜL,^b Dr. Halil KISACIK,^a Dr. Şule KORKMAZ^a

^aKardiyoloji Kliniği, ^bKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Kalsiyum duyarlılaştırıcılar, akut dekompanze kalp yetersizlikli (KY) hastalarda hemodinamik, semptomatik ve sağ kalım üzerine faydalı etkileri olan yeni bir ilaç grubudur. Levosimendan vazodilatör ve inotropik etkili en güçlü kalsiyum duyarlılaştırıcıdır. Bu çalışmada, akut dekompanze KY'li hastalarda levosimendan tedavisinin semptomlar üzerine etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde levosimendan tedavisi verilen 49 hasta (36 erkek; ortalama yaş: 56 ± 17 yıl) çalışmaya alındı. On iki veya 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/10$ dk. yükleme dozunu takiben 0.05-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$. dozunda 24 saatlik infüzyon planlandı. Tedavi bitiminde KY semptomlarında değişiklik, tedaviye bağlı yan etkiler ve taburculuk öncesi "New York Heart Association (NYHA)"a göre fonksiyonel sınıf değerlendirildi.

Bulgular: Levosimendan tedavisi sonrası 36 (%71) hastada semptomatik iyileşme, 1 (%2) hastada kötüleşme saptandı ve 13 (%27) hastada değişiklik izlenmedi. Taburculuk öncesi fonksiyonel kapasitenin tedavi öncesine göre belirgin olarak düzeldiği tespit edildi (NYHA sınıf 2.6'ya karşılık NYHA sınıf 3.3, $p < 0.001$). Tedavi sırasında görülen en sık yan etkiler sırayla, hipotansiyon (%14), non-sustained ventriküler taşikardi (%12) ve baş ağrısı (%8) olarak saptandı. İki (%4) hastada önemli yan etki nedeni ile tedavi erken sonlandırıldı. İnfüzyon boyunca ölüm izlenmedi ancak 2 gün ve 2 hafta sonra olmak üzere 2 (%4) hastada hastanede yatış süresi içinde ölüm izlendi.

Sonuç: Levosimendan tedavisi akut dekompanze KY hastaların büyük kısmında semptomatik iyileşme sağlamış ve genel olarak iyi tolere edilmiştir. Devam eden daha geniş kapsamlı çalışmalarla faydaları doğrulanırsa levosimendan, ciddi KY'nin tedavisinde daha popüler hale gelebilir.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, levosimendan, kalp yetersizliği

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:31-36

Abstract

Objective: Calcium sensitizers constitute a new class of drugs that offer hemodynamic, symptomatic and survival benefits in patients with acute decompensated heart failure. Levosimendan is the most potent calcium-sensitizing drug with vasodilator and inotropic effects. The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy on symptomatic relief of levosimendan therapy in acute decompensated heart failure.

Material and Methods: The study included 49 patients (36 male, mean age 56 ± 17 year) who had received levosimendan therapy. Following a 12 or 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/10$ minute loading dose of levosimendan, 0.05-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ infusion for 24 hr was planned. At the end of treatment the change in symptomatic status, side effects attributed to levosimendan therapy and New York Heart Association (NYHA) functional class at the time of discharge were assessed.

Results: At the end of levosimendan therapy improvement in symptoms were observed in 36 (71%) patients; 1 (2%) patient showed symptomatic deterioration and in 13 (27%) patients no change in symptomatic status was observed. Significant improvement in NYHA functional status was detected at the time of discharge compared to pretreatment status (NYHA class 2.6 vs. class 3.3, $p < 0.001$). During the treatment period, the most common side effects were hypotension (14%), non-sustained ventricular tachycardia (12%) and headache (8%). Treatment was withdrawn due to adverse events in 2 (4%) patients. While no deaths were observed during the treatment period; 2 patients-one 2 days and the other 2 weeks after the therapy-during the hospital stay.

Conclusion: In the majority of acute decompensated heart failure patients, symptomatic improvement was achieved with levosimendan therapy with acceptable tolerability. Levosimendan therapy may become more popular in severe congestive heart failure treatment if the beneficial effects can be confirmed in ongoing large-scale studies.

Key Words: Calcium, levosimendan, heart failure

Geliş Tarihi/Received: 25.11.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 23.12.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Dursun ARAS

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, ANKARA
drdaras@gmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

Kalp yetersizliği (KY)'nin prevalansı, Avrupa ve Kuzey Amerika'ya 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

KY'nin akut dekompanzasyonunda tedavi diüretik, nitrat ve pozitif inotropoları içeren yoğun intravenöz tedaviden oluşur. Bugüne kadar sıklıkla kullanılan inotropik ajanlar (beta agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleri [PDE IIIinh.] semptomları ve morbiditeyi azaltmalarına rağmen önemli dezavantajlara sahiptirler ve en önemlisi mortaliteyi arttırmışlardır.^{3,4} Bu nedenle akut dekompanse KY tedavisinde, ideal bir inotrop ajan arayışı olmuştur. 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 akut dekompanse KY'de etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili bilgiler temel olarak 103 hastaya levosimendan verildiği ve dobutamin ile karşılaştırıldığı LIDO çalışmasına dayanmaktadır.⁵ Ancak tüm dünyada ve ülkemizde bu ajanla ilgili henüz yeterli deneyim ve bilgi birikimi mevcut değildir. Bu çalışmada, akut dekompanse KY hastalarında, levosimendan tedavisinin hastane içi semptomlar üzerine etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Ekim-2003 ile Haziran-2005 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği'nde levosimendan tedavisi verilen 49 hasta (36 erkek; ortalama yaş: 56 ± 17 yıl) çalışmaya alındı. Levosimendan tedavisi intravenöz diüretik ve vazodilatörleri de içeren KY için, optimal medikal tedaviyi almalarına rağmen ciddi semptomatik (New York Heart Association (NYHA) sınıf III-IV) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %35'in altında, dekompanse kronik KY olan hastalara uygulandı. On sekiz yaşından küçük, restriktif ya da

hipertrofik kardiyomyopati, düzeltilmemiş kapak darlığı, iskemik göğüs ağrısı, hastanede yatışı içinde devamlı ventriküler taşikardi (VT) ya da ventriküler fibrilasyon (VF), 2. ya da 3. derece atriyoventriküler blok, 120/dk. üzerinde taşikardi, 85 mmHg'nın altında sistolik kan basıncı (SKB), kardiyojenik şok, ciddi böbrek yetersizliği (kreatinin düzeyi >2.5 gr/dL) ve ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastalar ile ilgili bilgiler kliniğimizde levosimendan alan hastalar için hazırlanmış özel takip formuna kaydedildi. Bu formda hastanın tanıları, KY etiyojisi, tedavi öncesi fonksiyonel kapasite, tedavi öncesi verilen ilaçlar, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, levosimendan dozu, levosimendan infüzyonu sırasında kan basıncı ve kalp hızı, yan etkiler, levosimendan öncesi ve sonrası santral venöz basınç (CVP) ve idrar çıkış miktarı, tedavi sonrası nefes darlığı ve bitkinlikte değişiklik ve taburculuğa kadar olan sürede izlenen yan etkiler ve taburculuk öncesi fonksiyonel kapasite kaydedildi.

On iki ya da 24 µg/kg levosimendan 10 dk. da verilerek yükleme tedavisi yapıldı, takiben 0.05 veya 0.1 µg/kg/dk. dozunda infüzyona başlandı. Eğer tedavinin 2. saatinde önemli bir yan etki görülmemiş ve/veya nefes darlığında düzelme izlenmemişse infüzyon dozu, takip eden doktorun onayıyla alınarak 2 katına çıkarıldı. En yüksek infüzyon dozu 0.2 µg/kg/dk. olacak şekilde, tedaviye devam edilmesi ve doz kısıtlayıcı önemli bir yan etki izlenmedikçe tedavinin 24 saate tamamlanması planlandı. Tedavi tüm hastalara koroner bakım ünitesinde uygulandı. Kan basıncı ilk 15 hastada sürekli arteriyel kateterizasyon ile takip edilirken, sonraki hastalarda ise sfigmomanometre ile 10. dk. 1., 2., 3., 4., 8., 16., 24. ve 30. saatlerde ölçüldü. Kalp hızı sürekli ritim monitörizasyonu ile takip edildi, ayrıca önemli aritmileri saptamak için tedavi boyunca holter monitörizasyonu yapıldı. Tedavi bitiminde tüm hastalara nefes darlığı, ortopne ve bitkinlik şikayetlerinin tedavi öncesi ile karşılaştırarak değişikliği ifade etmeleri istendi. Değişiklik 3 grupta incelendi; daha kötü, değişiklik yok veya daha iyi. Hastalar, tedavi bitiminden itibaren oluşabilecek yan etkilerin takibi açısından en az 3 gün koroner bakım ünitesinde izlendi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel inceleme SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik değişkenler t-testi, kategorik değişkenler χ^2 testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların levosimendan tedavisi öncesi bazal klinik karakteristikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

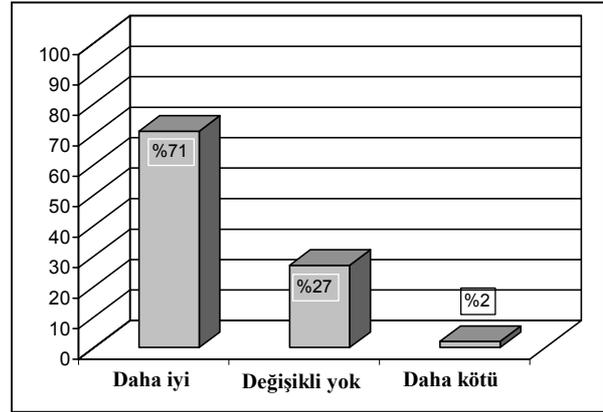
Levosimendan tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi

Levosimendan tedavisi verilen 49 hastanın 35 (%71)’inde, tedavi öncesine göre nefes darlığı yönünden semptomatik iyileşme izlenmiştir. Hastaların 13 (%27)’ünde semptomatik değişiklik izlenmezken, önemli hipotansiyon nedeni ile tedaviyi tamamlayamayan 1 hastanın (%2) semptomlarında kötüleşme izlenmiştir (Grafik 1). İskemik kardiyomyopati hastaların %76’sı tedaviden fayda görürken, idiyopatik dilate kardiyomyopati hastaların %60’ı tedaviden fayda görmüştür ve tedaviden fayda görme açısından etiyolojik bir

Tablo 1. Levosimendan tedavisi öncesi hastaların bazal karakteristikleri.

Yaş (yıl)	56 \pm 17 (23-78)
Erkek/Kadın	36/13
KY etiyolojisi	
İskemik kardiyomyopati	29 (%59)
İdiyopatik dilate kardiyomyopati	20 (%41)
Fonksiyonel kapasite	
NYHA sınıf III	33 (%67)
NYHA sınıf IV	29 (%33)
Sol ventrikül EF (%)	26 \pm 6 (10-35)
Sistolik PAB (mmHg)	49 \pm 12 (25-75)
Üre (mg/dL)	60 \pm 26 (25-126)
Kreatinin (mg/dL)	1.1 \pm 0.4 (0.5-2.1)
AST (U/L)	37 \pm 23 (14-108)
SKB (mmHg)	113 \pm 17 (90-150)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	69 \pm 10 (50-90)
Kalp hızı (/dk.)	82 \pm 13 (60-116)
CVP (cmH ₂ O)	14.5 \pm 3.5 (9-21)
İdrar çıkımı (ml/24 saat)	1108 \pm 443 (400-2250)
Medikal tedavi	
Digoksin	40 (%81)
Beta bloker	29 (%59)
ACE inhibitörü	44 (%90)
Diüretik	49 (%100)

NYHA: New York Heart Association, PAB: Pulmoner arter basıncı, AST: Aspartat amino transferaz, ACE: Angiotensin converting enzyme.



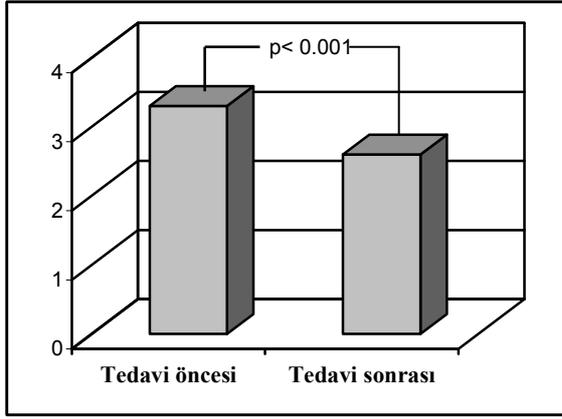
Grafik 1. Levosimendan tedavisi sonrası nefes darlığı semptomunda değişikliğin dağılımı.

Tablo 2. Levosimendan tedavisinden semptomatik iyileşme olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.

	İyileşme olan (n= 35)	İyileşme olmayan (n= 14)	p değeri
Yaş (yıl)	57 \pm 16	55 \pm 18	0.64
Erkek/Kadın	26/9	10/4	0.35
İskemik/non-iskemik etiyoloji	22/13	7/7	0.15
Sol ventrikül EF (%)	25 \pm 5	28 \pm 7	0.14
Sistolik PAB (mmHg)	50 \pm 11	46 \pm 13	0.51
Üre (mg/dL)	60 \pm 17	51 \pm 13	0.13
Kreatinin (mg/dL)	1.1 \pm 0.4	1.0 \pm 0.3	0.15
AST (U/L)	36 \pm 22	40 \pm 24	0.51
SKB (mmHg)	114 \pm 16	110 \pm 20	0.43
Diastolik kan basıncı (mmHg)	68 \pm 9	69 \pm 11	0.86
Kalp hızı (/dk.)	80 \pm 11	87 \pm 14	0.08
CVP (cmH ₂ O)	15 \pm 3	13 \pm 4	0.09
İdrar çıkımı (m/24 saat)	1057 \pm 467	1235 \pm 360	0.27
Digoksin	28 (%80)	11 (%79)	0.76
Beta bloker	19 (%54)	8 (%57)	0.83
ACE inhibitörü	32 (%91)	12 (%86)	0.78
Levosimendan dozu (μ g/kg/dk.)	0.12 \pm 0.05	0.09 \pm 0.05	0.11

PAB: Pulmoner arter basıncı, AST: Aspartat amino transferaz, ACE: Angiotensin converting enzyme.

farklılık saptanmamıştır ($p = 0.15$). Diğer klinik, laboratuvar ve beta bloker tedaviyi de içeren tedaviler yönünden semptomatik iyileşme izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 2). Levosimendan tedavisi öncesine göre, tedavi sonrası CVP düzeylerinde anlamlı bir düşüş izlenirken (14.5 ± 3.5 cmH₂O’ya karşılık 12.1 ± 3.0 cmH₂O, $p < 0.01$), 24 saatlik idrar çıkımında belirgin artış saptanmıştır (1108 ± 443 mL’ye karşılık 1322 ± 524 mL, $p < 0.01$). Tedavi sonrasında taburculuk öncesi fonksiyonel kapasitenin levosimendan öncesine göre belirgin olarak düzeldiği izlendi (NYHA sınıf 2.6’ya karşılık sınıf 3.3, $p < 0.001$) (Şekil 2).



Şekil 2. Levosimendan verilen hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası fonksiyonel kapasitelerinin karşılaştırılması.

Levosimendan tedavi şeması ve yan etkiler

Yükleme dozu olarak 11 hastada 24 µg/kg, 38 hastada 12 µg/kg levosimendan verildi ve yükleme dozu sonrası yalnız 1 hastada (%2) önemli hipotansiyon (60/40 mmHg) izlendi. Maksimum infüzyon dozu olarak 15 hastada (%31) 0.05 µg/kg/dk., 24 hastada (%49) 0.1 µg/kg/dk. ve 10 hastada (%20) 0.2 µg/kg/dk. levosimendan uygulandı. Toplam 7 hastada (%14) önemli hipotansiyon (SKB<80 mmHg) nedeni ile tedaviye ara verildi; bunların 1'i yükleme dozu sonrası, 3'ü ilk 2 saat içinde 0.05 µg/kg/dk. infüzyon verilirken, 1'i 0.1 µg/kg/dk. infüzyon verilirken 5. saatte ve 2'si de 0.2 µg/kg/dk. infüzyon verilirken 4. ve 8. saatlerde izlendi. Önemli hipotansiyon durumunda levosimendan kesildi. Dört hastada 1 saat içinde SKB'nin 85 mmHg'nın üzerine çıkmasından sonra infüzyona 0.05 µg/kg/dk. dozunda tekrar başlandı. Üç hastada ise hipotansiyonun 1 saatten fazla sürmesi nedeni ile dopamin infüzyonu başlandı ve SKB 85 mmHg'nın üzerine çıktığında 0.05 µg/kg/dk. dozunda levosimendan eklendi. Bu hastalardan 1'inde dopamin ve 0.05 µg/kg/dk. levosimendan infüzyonu verilirken (1 saat sonra) tekrar önemli hipotansiyon gelişmesi nedeni ile tedavi sonlandırıldı.

Levosimendan tedavisi boyunca en sık izlenen yan etki hipotansiyon oldu (7 hasta, %14). Bunu 24 saatlik holter monitörizasyonunda 6 hastada (%12) kaydedilen non-sustained VT atakları izledi. Hiçbir hastada sustained VT izlenmedi. Hipotansiyon gelişen hastaların 1'inde aynı zamanda mevcut

atriyal fibrilasyon hızında önemli artış (150/dk. 20 dk. süreyle) izlendi. Dört hastada (%8) tedaviye ara vermeyi gerektirmeyen ve çok şiddetli olmayan baş ağrısı izlendi. Bir hastada levosimendan infüzyonunun 13. saatinde sol hemiparezi gelişti, tedavi sonlandırıldı ve ekokardiyografide sol ventrikül apikalinde trombus izlendi. Bir hastanın da tedavi sırasında ağız kuruluğu şikayeti oldu. Hiçbir hastada göğüs ağrısı olmadı.

Yalnız 2 hastada (%4) önemli yan etki nedeni ile levosimendan tedavisi 24 saate tamamlanamadı. Bunların 1'ine dopaminle birlikte verilirken, tekrarlayan hipotansiyon ve diğerine embolik serebrovasküler olay neden olmuştur. Levosimendan infüzyonu boyunca hiçbir hastada ölüm izlenmedi. Tedavi bitiminden sonra 2 hastada (%4) hastanede yatış süresi içinde ölüm izlendi; bunların 1'i tedaviden semptomatik fayda görmesine rağmen 2 gün sonra gelişen VF'ye bağlı ani ölüm, diğeri de önemli hipotansiyon nedeni ile toplam 2 saat levosimendan verilebilen 1 hastada, 2 hafta sonra gelişen ve KY'nin progresyonuna bağlanan ölüm şeklinde idi.

Tartışma

Akut dekompanse KY'de kullanılan klasik inotropolar, beta agonistler (dobutamin, dopamin) ve PDE III inhibitörleridir (amrinon, milrinon). Bu ajanlar kontraktiliteyi artırarak kardiyak debiyi iyileştirirler ve bu etkilerini kardiyak miyositlerdeki cAMP ve dolayısıyla iyonize kalsiyum düzeyini artırarak sağlarlar. Ancak kontraktilitedeki bu artış sırasında daha fazla enerji ve oksijen tüketimi meydana gelir.⁶ Artmış hücre içi kalsiyum kardiyotoksik ve aritmogenik etki gösterir.⁷ Ayrıca özellikle beta agonistlere karşı gelişen taşiflaksi yüksek dozda ilaç gereksinimine neden olan önemli bir problemdir.⁸ En önemlisi de kısa dönemde hemodinamik ve semptomatik fayda sağlamalarına rağmen uzun dönemde mortaliteyi arttırmaları bu ajanların kullanımını kısıtlamaktadır. Yirmi bir randomize çalışmanın meta-analizinde hem beta agonistlerin hem de PDE III'in mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.

Kalsiyum duyarlılaştırıcı bir ajan olan levosimendan cAMP ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaksızın kalbin kontraksiyonunu arttıran, yeni ve farklı bir inotrop olarak

gündeme gelmiştir. Temel olarak troponin-C'nin mevcut sitoplazmik kalsiyuma duyarlılığını arttırarak etki gösterir. Miyokardın oksijen tüketimini arttırmadığı ve proaritmik etkisinin olmadığı kabul edilmektedir.^{9,10} Ayrıca levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arteriyoler ve venöz dilatasyona neden olur. Bu etki mekanizması koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyondan sorumludur.¹¹

Mevcut veriler, akut dekompanze KY'de levosimendan tedavisinin hemodinamik, semptomatik ve sağ kalım faydalarının hem plasebo hem de dobutamine göre daha üstün olduğunu desteklemektedir. 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.¹² LIDO çalışmasında, levosimendan verilen 103 hasta, dobutamin verilen 100 hasta ile karşılaştırılmıştır.⁵ Sonuçta, 24 saatlik tedavi sonrası pozitif hemodinamik yanıt (kalp debisinde $> \%30$ artış ve pulmoner kapiller kama basıncında (PKKB) $> \%25$ 'lik azalma) veren hasta sayısı, levosimendan grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (%15'e karşın %28, $p = 0.022$). Nefes darlığı semptomu levosimendan grubunda %68 hastada, dobutamin grubunda ise %59 hastada iyileşme göstermesine rağmen aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.86$). Bizim çalışmamızda da, LIDO çalışmasına paralel olarak hastaların %71'inde belirgin semptomatik iyileşme izlenmiştir. Bu çalışmada, invaziv hemodinamik takip yapılmamıştır, ancak tedavi öncesine göre CVP düzeylerinde anlamlı derecede azalma ve idrar çıkımında belirgin artış, levosimendanın kalp debisi ve PKKB üzerine olumlu hemodinamik etkilere bağlı olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamıza, LIDO çalışmasında olduğu gibi esas olarak kronik KY olan iskemik ve non-iskemik dilate kardiyomipatili hastalar alınmıştır ve her 2 grup arasında tedaviden fayda gören hastalar arasında etiyolojik açıdan anlamlı fark saptanmamıştır

(%76'ya karşılık %60, $p = 0.15$). RUSLAN çalışması ise akut miyokardiyal infarktüs sonrası 5 gün içinde dekompanse KY gelişen 504 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmadır ve 4 farklı dozda 6 saatlik tedavi rejimi değerlendirilmiştir.¹³ Yirmi dört saat sonunda ölüm ve KY semptomlarında kötüleşme levosimendan grubunda belirgin olarak daha az bulunmuştur (%8.8'e karşın %4, $p = 0.04$).

LIDO çalışmasının en önemli sonuçlarından birisi levosimendanın mortaliteyi azalttığına gösterilmesidir.⁵ Otuz gün sonunda levosimendan grubunda, dobutamin grubuna göre ölüm oranı anlamlı derecede daha az olarak bulunmuştur (%7.8'e karşın %17, $p = 0.045$). Retrospektif analizle 180 gün sonunda levosimendan lehine olan mortalite azalmasının devam ettiği bildirilmiştir (%26'ya karşın %38, $p = 0.029$). RUSLAN çalışmasında ise, bütün nedenlere bağlı ölüm sıklığı 14. günde levosimendan lehine daha düşük bulunmuş (%19.9'a karşın %11.7, $p = 0.03$) ancak 6 ay sonunda istatistiksel anlamlılık sınırda saptanmıştır (%31.4'e karşın %22.6, $p = 0.05$).¹³

Akut dekompanze KY klinik çalışmalarında levosimendan genellikle iyi tolere edilmiştir.^{5,12-14} En sık bildirilen yan etkiler, baş ağrısı ve hipotansiyon olmuştur. Bu etkiler levosimendanın vazodilatör etkisine bağlanmaktadır. LIDO çalışmasında baş ağrısı %14, hipotansiyon ise %9 hastada bildirilmiştir.⁵ Bizim çalışmamızda ise hipotansiyon %14 oranı ile en sık yan etki olarak izlenmiştir. Bu oranın daha önce bildirilenlerden daha yüksek olması, invaziv hemodinamik monitörizasyon yapılmamış olmasına bağlı olabilir. Çünkü LIDO ve RUSLAN çalışmaları da dahil olmak üzere daha önceki çalışmalar esas olarak levosimendanın invaziv hemodinamik monitörizasyon ile gösterilen kalp debisi ve PKKB üzerine etkisini değerlendirmek için planlanmışlardır.^{5,12-14} Başlangıçta ventrikül doluş basıncı düşük olan ya da levosimendan ile doluş basınçlarında aşırı düşüş olan hastalarda hipotansiyon daha belirgin hale gelmektedir.¹⁵ LIDO çalışmasında angina pectoris, miyokardiyal iskemi ve hız/ritim bozuklukları dobutamin alan-

larda levosimendan alanlara göre anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir.⁵ Bizim hastalarımızın hiçbirinde de angina pectoris ya da miyokardiyal iskemi izlenmemiştir.

386 hastanın incelendiği 10 klinik çalışmada, levosimendan veya plasebo verilen hastalar arasında non-sustained VT açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁶ Bizim çalışmamızda, 2. sıklıktaki yan etki %12 ile non-sustained VT olarak görünmektedir. Ancak bu aritmi holter analizinde saptanmıştır ve levosimendan öncesi ile veya dobutamin ya da plasebo ile karşılaştırılmamıştır. Ayrıca hasta popülasyonunun da ventriküler aritmilere yatkınlığı düşünüldüğünde, non-sustained VT sıklığını direkt olarak levosimendan ile ilişkilendirmek güçtür. LIDO çalışmasında önemli yan etki nedeni ile levosimendan infüzyonu 6 hastada, dobutamin infüzyonu ise 10 hastada tamamlanamamıştır.⁶ Bizim çalışmamızda, 2 hasta 24 saatlik infüzyonu tamamlayamamıştır. Bunlardan birinde embolik serebrovasküler olay ile birlikte sol ventrikülde trombus görülmesi, sol ventrikül trombusu olan hastalarda levosimendanın sakıncalı olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Çünkü levosimendan etkisi ile miyokardın kontraksiyonunda artış, taze trombusların sistemik dolaşıma hareketine neden olabilir.

Bu çalışma yalnız levosimendan verilen hastalardaki hastane içi takip sonuçlarını içermektedir. Bu nedenle, plasebo ya da dobutamin ile karşılaştırma yapılmaması en önemli kısıtlılıktır. Diğer bir kısıtlılık ise invaziv hemodinamik inceleme yapılmadığı için levosimendanın etkinliğini değerlendirmede semptomatik düzelmenin yeterince objektif olamamasıdır.

Sonuç olarak, kronik KY'nin akut dekompanzasyonunda optimal medikal tedaviye rağmen, ciddi semptomatik olan ve intravenöz pozitif inotropik ihtiyacı olan hastalarda levosimendan tedavisi, hastaların büyük çoğunluğunda semptomatik iyileşme sağlamış ve iyi tolere edilmiştir. Levosimendan halen devam eden REVIVE çalışmasında plasebo ile ve SURVIVE çalışmasında dobutamin ile kıyaslanmaktadır. Ayrıca ülkemizin de içinde bulunduğu

Avrupa ülkelerinde yürütülen, levosimendanın emniyeti ve hastane tedavi sonuçlarını değerlendirme üzere planlanmış LEVICAR çalışması devam etmektedir. Bu çalışmalar da sonuçlandırıldığında levosimendanın KY tedavisindeki yeri daha da netleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: Exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-6.
2. Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Monit* 2003;3:87-94.
3. 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;325:1468-75.
4. 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.
5. 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.
6. Holroyde MJ, Robertson SP, Johnson JD, Solaro RJ, Potter JD. The calcium and magnesium binding sites on cardiac troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. *J Biol Chem* 1980;255:11688-93.
7. Podzuweit T, Lubbe WF, Opie LH. Cyclic adenosine monophosphate, ventricular fibrillation, and antiarrhythmic drugs. *Lancet* 1976;1:341-2.
8. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980;69:262-6.
9. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(Suppl 1):S10-9.
10. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1859-66.
11. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:367-74.
12. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-12.
13. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422-32.
14. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000;102:2222-7.
15. Cleland JG, Nikitin N, McGowan J. Levosimendan: First in a new class of inodilator for acute and chronic severe heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:9-19.
16. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: Electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999;83(Suppl 2):16(I)-20(I).