

Dilate Kardiyomyopati Hastalarda Aralıklı Dobutamin Tedavisi Faydalı mıdır?

Dr. Namık Kemal Eryol, Dr. Muhammed Güven*, Dr. Ramazan Topsakal
Dr. Adnan Abacı, Dr. Emrullah Başar, Dr. Ali Ergin, Dr. Servet Çetin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Yılmaz ve Mehmet Öztaşkın Kalp Hastanesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi*, Kayseri

Amaç: Dobutamin, tedaviye dirençli dilate kardiyomyopati (DKMP) olgularında kullanılabilen semptomatik bir ilaçtır. Aralıklı dobutamin uygulamasının DKMP'li olgularda kardiyak parametreler ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdık.

Yöntem: Çalışmaya iskemik ve idiyopatik DKMP'li, konvansiyonel tedaviye dirençli 12 hasta alındı. Dobutamin, 3 gün süreyle ve konvansiyonel kalp yetersizliği tedavisine ek olarak uygulandı; 1-2 µg/kg/dk'dan başlanarak 10 µg/kg/dk'ya kadar artırıldı. Aynı tedavi protokolü 1, 2 ve 3. aylarda da yenilendi. Hastalar ilk tedavinin hemen öncesinde, sonrasında ve 3. aydan sonra, ekokardiyografi, efor testi, 12 derivasyonlu ambulatuar EKG izlemi, sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirildi. Minnesota Üniversitesi Kalp Yetersizlikli Hastalarda Yaşam Kalitesini Değerlendirme soruları ile yaşam kalitesi skorlaması (YKS) yapıldı. Aynı dönemlerde kreatin-kinaz MB formu (CK-MB) ve troponin-T düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: İlk tedaviden sonra, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), kardiyak output (KO), kardiyak indeks (Kİ), pulmoner kapiller tıkalı basınç (PKTB) ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler elde edildi ($p<0.05$); fakat 3. aydan sonra PKTB dışında diğer parametrelerde tekrar bazal değerlere dönüş saptandı. Ventriküler erken atım ve troponin-T'nin pozitifleştiği hasta sayısında 3. aydan sonra anlamlı artış saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Dilate kardiyomyopati tedavisinde dobutaminin konvansiyonel tedaviye ek olarak kullanılması, özellikle tedavinin erken döneminde bazı sistolik parametreler ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladı. Tedavinin geç döneminde ise bu faydalı etkilerin kaybolma eğilimi gösterdiği, zararlı etkilerin de daha belirginleştiği saptandı. (*Anadolu Kardiyol Derg, 2002;3: 220-223*)

Anahtar kelimeler: Dilate kardiyomyopati, dobutamin.

Giriş

Dilate kardiyomyopati (DKMP) sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarında artma, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ile seyreder (1). Dilate kardiyomyopatinin klinik seyri alta yatan kalp yetersizliğinin düzeyine bağlıdır. İleri derecede kalp yetersizlikli olgularda, konvansiyonel tedavi yaklaşımlarına rağmen hala şikayetler sürmekte ise dobutamin ve fosfodiesteraz inhibitörleri tedaviye eklenebilir (2). Yapılan bazı klinik çalışmalarda intravenöz dobutaminin ileri derecede kalp yetersizlikli olgularda semptomatik iyileşme sağla-

dığı gösterilmiştir (3-5). Farklı olarak, O'Connor ve arkadaşları ise ileri derecede kalp yetersizlikli hastalarda sürekli dobutamin infüzyon tedavisinin mortaliteyi artırdığını göstermişlerdir (6). Çalışmamızda prospektif olarak konvansiyonel tedaviye dirençli DKMP'li hastalarda aralıklı dobutamin infüzyon tedavisinin kalp parametreleri ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdık.

Yöntemler

Çalışma hastaları

New York Heart Association (NYHA) sınıflamasına göre grup III, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan, konvansiyonel tedaviye dirençli 7 iskemik, 5 idiyopatik DKMP'li hasta çalışmaya alındı. Çalış-

ma hastaları konvansiyonel tedavi (40 mg/gün furosemid, 50 mg/gün spironolakton, 0.125 mg/gün digoksin, 40 mg/gün isosorbide dinitrate ve 5mg/gün enalapril) alırken semptomatik olan olgulardan seçildi. Atrial fibrilasyon, miyokardit ve malignite varlığı çalışmadan dışlama kriteri olarak kabul edildi. Hastalar, çalışma protokolü hakkında bilgilendirildi ve yazılı izinleri alındı.

Dobutamin tedavisi ve işlemler

Dobutamin 3 gün süreyle ve konvansiyonel kalp yetersizliği tedavisine ek olarak uygulandı; 1-2 mg/kg/dk'dan başlanarak 10 µg/kg/dk'ya kadar artırıldı (7). Dobutamin tedavisinden 2 gün sonra hastalar taburcu edildi. Aynı tedavi protokolü 1, 2 ve 3. aylarda da yenilendi.

İlk tedaviden önce, hemen sonra ve 3. ayı takiben, hastalar değerlendirildi. Her işlem hastanın önceki verilerinden habersiz, o işleme özgün ayrı bir ekip tarafından yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine (8, 9) göre, 'Vingmed system V' ekokardiyografi cihazı ve 3.5 MHz prob ile transmitral E/A velosite hızı, mitral kapak erken akım hızı yavaşlama zamanı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), sol ventrikül diyastolik çapı ölçüldü. 12 saat açlık periyodundan sonra termodilüsyon yöntemiyle kardiyak output (KO), kardiyak indeks (Kİ), pulmoner kapiller tıkalı basınç (PKTB), pulmoner arter basıncı (PAB), santral venöz basınç (SVB) ölçüldü. Naughton protokolü kullanılarak efor testi ile egzersiz süresi ölçüldü. Minnesota üniversitesi kalp yetersizlikli hastalarda yaşam kalitesini de-

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		N= 12
Yaş (yıl)		59 ± 8
Cinsiyet	Erkek	10 (%83)
	Kadın	2 (%17)
Hipertansiyon		3 (%25)
Diyabetes Mellitus		6 (%50)
DKMP nedenleri	İskemik	7 (%58)
	İdiyopatik	5 (%42)

DKMP: dilate kardiyomiyopati

Tablo 2: Dobutamin tedavisinin kardiyak parametreler üzerine etkisi

Kardiyak Ölçüm	Bazal değer	İlk tedavi sonrası	3.ay tedavi sonrası	F	P
SVEF (%)	35.1±5.9	39.9±5.1*	36.2±5.8	8.9	<0.001
EAHZ (msn)	215.83±42.52	219.17±45.82	210.83±45.62	0.1	<0.902
E/A	0.91±0.24	0.83±0.21	0.94±0.51	0.3	<0.743
SVDÇ (cm)	5.30±0.51	5.22±0.34	5.34±0.33	0.5	<0.580
YKS	63±11	54±11 [†]	57±8	8.6	<0.002
Egzersiz süresi (dk)	2.67±1.23	3.33±0.99	3.25±1.22	3.1	<0.069
CK-MB (IU/L)	19±10	21±7	22±6	0.9	<0.392
KO (L/dk)	3.16±0.82	3.94±0.69 [†]	3.43±0.66	9.2	<0.001
Kİ (L/dk/m ²)	1.98±0.60	2.49±0.56 [§]	2.23±0.42	3.4	<0.051
PKTB (mmHg)	24±6	18±5 [†]	18±4 [†]	11.4	<0.001
PAB (mmHg)	47±10	41±7	43±11	1.9	<0.160
SVB (mmHg)	11±3	11±2	12±4	0.3	<0.738
TVEA /24 saat	653±53	1073±74 [§]	1124±46 [†]	16.1	<0.002
Run /24 saat	1±1	3±3 [§]	5±2 [†]	12.6	<0.001
İskemik yük (dak.)	37.67±33.73	45.58±33.52	48.67±35.16	1.2	<0.307
Ortalama kalp hızı	80±8	85±7	87±8 [†]	9.6	<0.003
Bazal değer ile karşılaştırıldığında; *p<0.001, [†] p<0.01, [§] p<0.05					
SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, EAHZ: mitral kapak erken akım hızı yavaşlama zamanı, E/A: mitral E/A velosite oranı, SVDÇ: sol ventrikül diyastolik çapı, YKS: yaşam kalitesi skoru, KO: kardiyak output, Kİ: kardiyak indeks, PKTB: pulmoner kapiller tıkalı basıncı, PAB: pulmoner arter basıncı, SVB: santral venöz basınç, TVEA: toplam ventriküler erken atım, Run: ardışık üç veya daha fazla ventriküler erken atım: İskemik yük (dk/24 saat)					

ğerlendirme soruları ile yaşam kalitesi skorlaması (YKS) yapıldı (10). Yaşam kalitesi skorlamasının azalması yaşam kalitesinde düzelme olarak yorumlandı. Kardiyak enzimler (kreatin-kinaz MB formu - CK-MB, troponin-T) kantitatif olarak ölçüldü. Troponin-T'nin 0.05 ng/dl üzerinde olması pozitif olarak değerlendirildi. 24 saatlik 12 derivasyonlu ambulatuar EKG ile ortalama kalp hızı, ventriküler erken atımlar ve iskemik yük değerlendirildi. Ardışık 3 ve üzerindeki ventriküler erken atımlar, run atağı olarak kabul edildi. J noktasından başlayıp 80 msn sonra da devam eden ve toplam 1 dakika süren horizontal veya down slopping 1 mm'lik ST çökmesi iskemik yük olarak kabul edildi (11).

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenler ortalama±SD olarak, kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Tedavi periyotları arasındaki ilaç etkilerini karşılaştırmak için "General Linear Model (GLM)-repeated measures", "Post Hoc" test olarak da "Sidak" kullanıldı ve p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları 59±8 yıl, 2'si kadın (%17), 10'u erkek (%83) idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Dobutaminin yaşam kalitesi ve kardiyak parametreler üzerine etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir. İlk tedavi sonrasında SVEF, KO, Kİ, PKTB ve YKS'de anlamlı derecede iyileşmeler saptandı (p<0.05), fakat ventriküler erken atım sayısı anlamlı derecede arttı (p<0.05).

Üçüncü ay dobutamin tedavisinden sonra, PKTB'de iyileşme sürerken (p<0.01), sol ventrikül EF, KO, Kİ ve YKS'de iyileşmenin kaybolarak neredeyse bazal değerlere döndüğü gözlemlendi (p>0.05). Toplam ventriküler erken atım yüksek değerlerini korurken (p<0.01), ortalama kalp hızı ve run sayısının da anlamlı düzeyde arttığı saptandı (p<0.01). İskemik yükte anlamlı olmakla birlikte 3. aydan sonra bir artış saptandı (p>0.05). Diyastolik parametrelerin gerek ilk tedaviden sonra gerekse 3. aydan sonra değişmediği gözlemlendi (p>0.05). Egzersiz süresi tedaviler sonrasında artma eğilimi gösterdi, fakat bu istatistiksel öneme ulaşmadı (p>0.05) (Tablo 2). Troponin-T, ilk tedavi öncesinde sadece bir hastada pozitif iken 3. aydan sonra biri aynı, 4 hastada pozitifleşti (p=0.047).

Tartışma

Konvansiyonel tedaviye ek olarak kullandığımız aralıklı dobutamin infüzyon tedavisi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde tedavinin erken döneminde anlamlı iyileşmeler gözlemledik. Dobutamin kalp kasında beta-1 reseptörleri üzerinden hücre içi sıklık adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini artırarak miyokardiyal kontraktileti artırır; beta 2 reseptörleri üzerinden periferik damar vazodilatasyonu ile kalp debi artışına katkıda bulunur (12-14); pozitif kronotropik etkisiyle de kalp hızını artırır (15). Ciddi kalp yetersizlikli hastalarda hücresel düzeyde mitokondri fonksiyonlarını düzeltir (16). Bu etkilerin sonucunda da, kalp yetersizlikli olgularda semptomatik iyileşme sağlar (3-5). Tedavimizin erken döneminde elde ettiğimiz iyileşmelerin dobutamin tedavisiyle beklenebilecek doğal bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma hastalarımızda, özellikle tedavinin 3. ayından sonra, ventriküler erken atım, run ve troponin-T pozitifliği sayısında meydana gelen artışlar, dobutamin tedavisinin geç dönemde miyokardial hasar oluşturduğunu ve sonuçta zararlı olabileceğini akla getirmektedir. Kalp yetersizliğinde kalp atım hacmi azaldığı ve dokuların gereksinimleri karşılanamadığı için nörohümorale kompensasyon mekanizmaları devreye girer; bu da zamanla kalpte hipertrofi, dilatasyon, koroner rezerv azalması ve yeniden şekillenme gibi istenmeyen etkilere neden olur (17, 18). Dilate kardiyomiyopati hastalarda dobutamin tedavisinin miyokardial apoptozise ve miyokardial oksijen ihtiyacını artırarak iskemiye neden olduğu gösterilmiştir (12, 19, 20). Burger ve arkadaşları da dobutaminle tedavi edilen olgularda ventriküler aritmi ve kardiyak arrest sıklığının arttığını saptamışlardır (21). Dilate kardiyomiyopati hastalarda uzun süreli dobutamin tedavisinin nörohümorale mekanizmalar ile aynı yönde etkileşerek, gözlediğimiz bu zararlı etkileri oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Olgularımızda 3. aydan sonra PKTB'de iyileşme devam etse de, diğer parametrelerdeki iyileşmelerin kaybolduğunu gözlemledik. Bu duruma geç dönemde dobutamine karşı gelişen toleransın yol açtığını düşünmekteyiz (22). Ayrıca, dobutamin taşıfilaksisinin ve semptomimetik etkiye bağlı olarak kalp kasi üzerinde olabilecek istenmeyen etkilerin de bu gelişmede rol aldığına inanmaktayız (19, 20, 23).

Hasta sayısının az olması ve kardiyomiyopati nedeni olarak karışık bir grubun değerlendirilmesini çalışmamıza ait kısıtlayıcı yönler olarak görmekteyiz. Fakat ileri kalp yetersizliğinde devreye giren nörohümorale

faktörler her iki DKMP'de de benzer olduğu için, dobutaminin DKMP nedenleriyle önemli bir etkileşim göstermesi çok olası gibi gözükmemektedir.

Sonuç

Dilate kardiyomiyopati tedavisinde dobutaminin konvansiyonel tedaviye ek olarak kullanılması, özellikle tedavinin erken döneminde bazı sistolik parametreler ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladı. Tedavinin geç döneminde ise bu faydalı etkilerin kaybolma eğilimi gösterdiği, aritmi ve troponin T pozitifliğinde artış şeklinde ortaya çıkan zararlı etkilerin daha belirginleştiği saptandı.

Kaynaklar

1. Bristow MR, Bohlmeier TJ, Gilbert EM. Dilated cardiomyopathy. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, editors. *Hurst's The Heart*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2039-2055.
2. Wyne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditis. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p. 1404-1434.
3. Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980;100:622-30.
4. Lewin RF, Davidson E, Zafir N, et al. Short and long term dobutamine treatment in chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1987;10:335-9.
5. Marius-Nunez AL, Heaney L, Fernandez RN, et al. Intermittent inotropic therapy in an outpatient setting: a cost-effective therapeutic modality in patients with refractory heart failure. *Am Heart J* 1996;132:805-8.
6. O'Connor CM, Gattis WA, Utersky 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. Leier CV: Current status of non-digitalis positive inotropic drugs. *Am J Cardiol* 1992; 69: 120G.
8. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
9. Taylor R, Waggoner AD. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: a review. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:603-12.
10. Braunwald E, Colucci WS, Grossman W. Clinical aspects of heart failure: High-output heart failure; pulmonary edema. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1997. p:454.
11. Vaage-Nilsen M, Rasmussen V, Sörum C, Jensen G. ST-segment deviation during 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring and exercise stress test in healthy male subjects 51 to 75 years of age: The Copenhagen City, heart Study. *Am Heart J* 1999;137:1070-4.
12. Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH. Dobutamine: A new synthetic cardioactive amine. *N Engl J Med*. 1979;300:17-22.
13. Ramahi TM, Longo MD, Cadariu AR, et al. Dobutamine-induced augmentation of left ventricular ejection fraction predicts survival of heart failure patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:849-56.
14. Cheung PY, Barrington KJ, Bigam D. The hemodynamic effects of dobutamine infusion in the chronically instrumented newborn piglet. *Crit Care Med*. 1999;27:558-64.
15. Tuttle RR, Hillman CC, Toomey RE. Differential b-adrenergic sensitivity of atrial and cyclic AMP responses to isoprenaline and dobutamine. *Cardiovasc Res* 1976;10:452-58.
16. Unverferth DV, Leier CV, Magorien RD, et al. Improvement of human myocardial mitochondria after dobutamine: A quantitative ultrastructural study. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 527-32.
17. Epstein FH, Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577-85.
18. Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138:646-53.
19. Vasu MA, O'Keefe DD, Kapellakis GZ, et al. Myocardial oxygen consumption: effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, and dobutamine. *Am J Physiol* 1978;235:H237-41.
20. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1182-9.
21. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, et al. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiride therapy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 35-9.
22. Unverferth DV, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 h continuous infusion. *Am J Med*. 1980; 69:262-6.
23. Krell MJ, Kline EM, Bates ER, et al. Intermittent ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1986;112:787-91.